

⑩ 日本国特許庁 (JP)

⑪ 特許出願公開

⑫ 公開特許公報 (A) 平3-141261

⑬ Int. Cl.

C 07 D 231/14
A 61 K 31/415

31/44
C 07 D 231/12
401/04
408/04

識別記号

ABE
ACK
AAH

府内整理番号

7451-4C
7475-4C
7451-4C
7451-4C
7451-4C

⑭ 公開 平成3年(1991)6月17日

審査請求 未請求 請求項の数 9 (全60頁)

⑮ 発明の名称 ピラゾール誘導体、その製造法およびそれを含有する医薬組成物

⑯ 特願 平2-252319

⑰ 出願 平2(1990)9月20日

優先権主張 ⑯ 1989年9月22日 ⑯ イギリス(GB) ⑯ 8921466.2
⑯ 1990年4月12日 ⑯ イギリス(GB) ⑯ 9006399.9

⑱ 発明者 松尾 昌昭 大阪府豊中市中桜塚5-4-12

⑲ 発明者 辻 喜良 大阪府岸和田市畠町170

⑳ 発明者 小西 信清 京都府長岡市栗生田内22-7

㉑ 発明者 中村 克哉 兵庫県神戸市東灘区御影山手2丁目22-20-306

㉒ 出願人 藤沢薬品工業株式会社 大阪府大阪市中央区道修町3丁目4番7号

㉓ 代理人 弁理士 青木 高

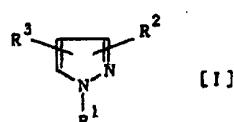
明細書

1. 発明の名称

ピラゾール誘導体、その製造法およびそれを含有する医薬組成物

2. 特許請求の範囲

(1) 式



[式中、R¹は低級アルキル基、ハロゲン原子、低級アルコキシ基、低級アルキルチオ基、低級アルキルスルフィニル基、低級アルキルスルホニル基、水酸基、低級アルキルスルホニルオキシ基、ニトロ基、アミノ基、低級アルキルアミノ基、アシルアミノ基および低級アルキル(アシル)アミノ基からなる群より選ばれた置換基で置換されていてもよいアリール基；または複素環基を、R²は水素原子、アミノ基、低級アルキルアミノ基、

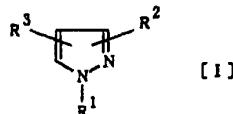
ハロゲン原子もしくはアシルオキシ基で置換されたメチル基；アシル基；アシルアミノ基；シアノ基；ハロゲン原子；低級アルキルチオ基；低級アルキルスルフィニル基；または複素環基を、R³は低級アルキル基、低級アルキルチオ基、低級アルキルスルフィニル基、ハロゲン原子、アミノ基、低級アルキルアミノ基、アシルアミノ基、低級アルキル(アシル)アミノ基、低級アルコキシ基、シアノ基、水酸基もしくはアシル基で置換されたアリール基；または低級アルキルチオ基、低級アルキルスルフィニル基もしくは低級アルキルスルホニル基で置換されていてもよい複素環基を示す。但し、R²がカルボキシ基、エステル化されたカルボキシ基またはトリ(ハロ)メチル基である場合、R³は低級アルキルチオ基、低級アルキルスルフィニル基、アミノ基、低級アルキルアミノ基、アシルアミノ基、低級アルキル(アシル)アミノ基、水酸基もしくはアシル基で置換されたアリール基；または低級アルキルチオ基、低級アルキルスルフィニル基もしくは低級アルキル

スルホニル基で置換された複素環基であるか、または R^1 が低級アルキルチオ基、低級アルキルスルフィニル基、低級アルキルスルホニル基、水酸基、低級アルキルスルホニルオキシ基、ニトロ基、アミノ基、低級アルキルアミノ基、アシルアミノ基および低級アルキル(アシル)アミノ基からなる群より選ばれた置換基で置換されたアリール基；または複素環基である]で表わされる化合物およびその塩。

(2) R^2 が水素原子；アミノ基、低級アルキルアミノ基もしくはアシルオキシ基で置換されたメチル基；低級アルキル基；シクロ(低級)アルキル基、アリール基および水酸基からなる群より選ばれた置換基で置換されていてもよいカルバモイル基；低級アルコキシ基で置換されていてもよい低級アルカノイル基；複素環カルボニル基；アシルアミノ基；シアノ基；ハロゲン原子；低級アルキルチオ基；低級アルキルスルフィニル基；低級アルキルスルホニル基；または複素環基である請求項(1)に記載の化合物。

合物。

(8) 式



[式中、 R^1 は低級アルキル基、ハロゲン原子、低級アルコキシ基、低級アルキルチオ基、低級アルキルスルフィニル基、低級アルキルスルホニル基、水酸基、低級アルキルスルホニルオキシ基、ニトロ基、アミノ基、低級アルキルアミノ基、アシルアミノ基および低級アルキル(アシル)アミノ基からなる群より選ばれた置換基で置換されていてもよいアリール基；または複素環基を、 R^2 は水素原子；アミノ基、低級アルキルアミノ基、ハロゲン原子もしくはアシルオキシ基で置換されたメチル基；アシル基；アシルアミノ基；シアノ基；ハロゲン原子；低級アルキルチオ基；低級アルキルスルフィニル基；または複素環基を、 R^3

(3) R^3 がアリール基または複素環基を示し、それぞれ低級アルキルチオ基、低級アルキルスルフィニル基もしくは低級アルキルスルホニル基で置換されている請求項(2)に記載の化合物。

(4) R^3 が低級アルキルチオ基、低級アルキルスルフィニル基もしくは低級アルキルスルホニル基で置換されたアリール基である請求項(3)に記載の化合物。

(5) R^1 がハロゲン原子で置換されたフェニル基を、 R^2 がシアノ基を、 R^3 が低級アルキルチオ基、低級アルキルスルフィニル基もしくは低級アルキルスルホニル基で置換されたフェニル基である請求項(4)に記載の化合物。

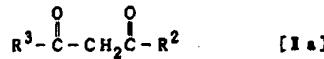
(6) 1-(4-フルオロフェニル)-5-[4-(メチルスルホニル)フェニル]ピラゾール-3-カルボニトリルである請求項(5)に記載の化合物。

(7) 1-(4-フルオロフェニル)-5-[4-(メチルスルフィニル)フェニル]ピラゾール-3-カルボニトリルである請求項(5)に記載の化

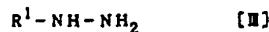
は低級アルキル基、低級アルキルチオ基、低級アルキルスルフィニル基、ハロゲン原子、アミノ基、低級アルキルアミノ基、アシルアミノ基、低級アルコキシ基、シアノ基、水酸基もしくはアシル基で置換されたアリール基；または低級アルキルチオ基、低級アルキルスルフィニル基もしくは低級アルキルスルホニル基で置換されていてもよい複素環基を示す。但し、 R^2 がカルボキシ基、エステル化されたカルボキシ基またはトリ(ハロ)メチル基である場合、 R^3 は低級アルキルチオ基、低級アルキルスルフィニル基、アミノ基、低級アルキルアミノ基、アシルアミノ基、低級アルキル(アシル)アミノ基、水酸基もしくはアシル基で置換されたアリール基；または低級アルキルチオ基、低級アルキルスルフィニル基もしくは低級アルキルスルホニル基で置換された複素環基であるか、または R^1 が低級アルキルチオ基、低級アルキルスルフィニル基、低級アルキルスルホニル基、水酸基、低級アルキルスルホニルオキシ基、ニトロ

基、アミノ基、低級アルキルアミノ基、アシリアルミノ基および低級アルキル(アシル)アミノ基からなる群より選ばれた置換基で置換されたアリール基；または複素環基である]で表わされる化合物またはその塩の製造法であって、

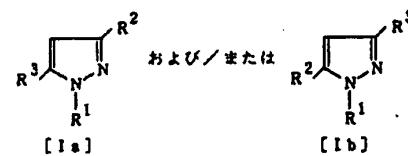
a) 式



で表わされる化合物またはその塩を式

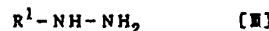


で表わされる化合物またはその塩と反応させて、式

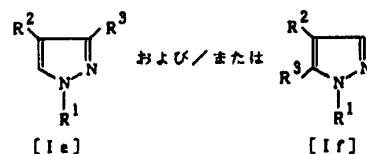


で表わされる化合物またはその塩(前記式中、 R^1 、 R^2 、 R^3 はそれぞれ前記定義の通りである)を得るか、

で表わされる化合物またはその塩を式

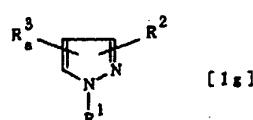


で表わされる化合物またはその塩と反応させて、式



で表わされる化合物またはその塩(前記式中、 R^1 、 R^2 、 R^3 はそれぞれ前記定義の通りである)を得るか、

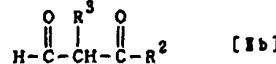
d) 式



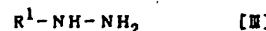
で表わされる化合物またはその塩を酸化反応に付

る)を得るか、

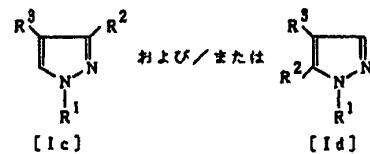
b) 式



で表わされる化合物またはその塩を式

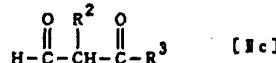


で表わされる化合物またはその塩と反応させて、式

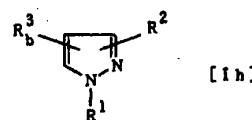


で表わされる化合物またはその塩(前記式中、 R^1 、 R^2 、 R^3 はそれぞれ前記定義の通りである)を得るか、

c) 式

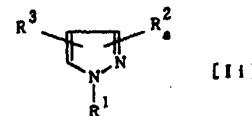


して、式



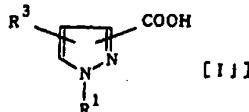
で表わされる化合物またはその塩(前記式中、 R^1 、 R^2 はそれぞれ前記定義の通りであり、 R^3_a はアリール基または複素環基を示し、それぞれ低級アルキルテオ基で置換されており、 R^3_b はアリール基または複素環基を示し、それぞれ低級アルキルスルフィニル基または低級アルキルスルホニル基で置換されている)を得るか、

e) 式



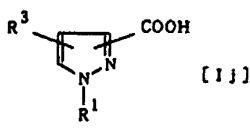
で表わされる化合物またはその塩を脱エステル化

反応に付して、式

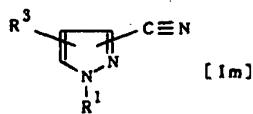


で表わされる化合物またはその塩（前記式中、 R^1 、 R^3 はそれぞれ前記定義の通りであり、 R_a^2 はエステル化されたカルボキシ基を示す）を得るか。

e) 式

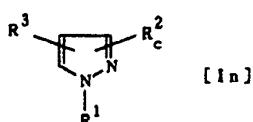


で表わされる化合物またはそのカルボキシ基における反応性誘導体またはその塩をアミンまたはホルムアミドおよびアルカリ金属アルコキシドと反応させて、式

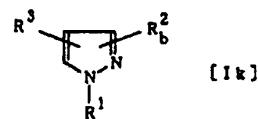
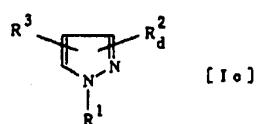


で表わされる化合物またはその塩（前記式中、 R^1 、 R^3 はそれぞれ前記定義の通りである）を得るか。

b) 式

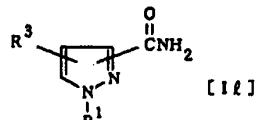


で表わされる化合物またはその塩を還元反応にして、式



で表わされる化合物またはその塩（前記式中、 R^1 、 R^3 はそれぞれ前記定義の通りであり、 R_b^2 は低級アルキル基、アリール基、シクロ（低級）アルキル基および水酸基からなる群より選ばれた置換基で置換されていてもよいカルバモイル基または含窒素複素環カルボニル基を示す）を得るか。

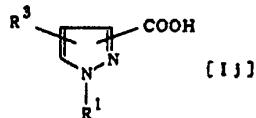
g) 式



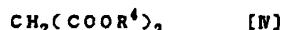
で表わされる化合物またはその塩を脱水反応にして、式

で表わされる化合物またはその塩（前記式中、 R^1 、 R^3 はそれぞれ前記定義の通りであり、 R_c^2 は低級アルキル基で置換されていてもよいカルバモイル基を、 R_d^2 は低級アルキル基で置換されていてもよいアミノメチル基を示す）を得るか。

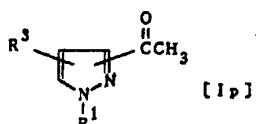
i) 式



で表わされる化合物またはそのカルボキシ基における反応性誘導体またはその塩を式

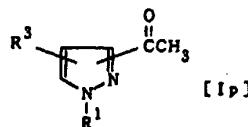


で表わされる化合物と反応させ、次いで得られた生成物を加水分解に付して、式



で表わされる化合物またはその塩（前記式中、
 R^1 、 R^3 はそれぞれ前記定義の通りであり、 R^4
 は低級アルキル基を示す）を得るか、

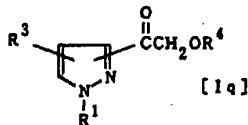
j) 式



で表わされる化合物またはその塩を式



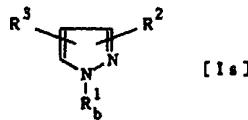
で表わされる化合物と反応させ、式



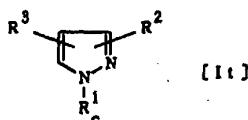
で表わされる化合物またはその塩（前記式中、
 R^1 、 R^3 、 R^4 はそれぞれ前記定義の通りである）を得るか、

り選ばれた置換基で置換されていてもよいアリール基または複素環基を示し、 R^3 は前記定義の通りである）を得るか、

l) 式

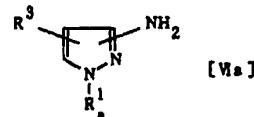


で表わされる化合物またはその塩を酸化反応に付して、式



で表わされる化合物またはその塩（前記式中、
 R^1_b は低級アルキルテオ基で置換されたアリール基を、 R^1_c は低級アルキルスルフィニル基もしく

k) 式



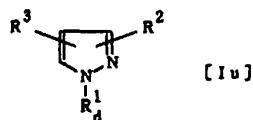
で表わされる化合物またはその塩を亜硝酸化合物と反応させて、式



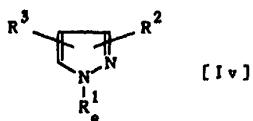
で表わされる化合物またはその塩（前記式中、
 R^1_a は低級アルキル基、ハロゲン原子、低級アルコキシ基、低級アルキルテオ基、低級アルキルスルフィニル基、低級アルキルスルホニル基、水酸基、低級アルキルスルホニルオキシ基、ニトロ基、低級アルキルアミノ基、アシルアミノ基および低級アルキル（アシル）アミノ基からなる群よ

は低級アルキルスルホニル基で置換されたアリール基を、 R^2 、 R^3 はそれぞれ前記定義と同じである）を得るか、

m) 式

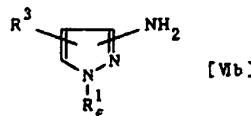


で表わされる化合物またはその塩を還元反応に付して、式

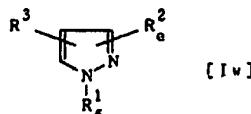


で表わされる化合物またはその塩（前記式中、
 R^1_d はニトロ基で置換されたアリール基を、 R^1_e はアミノ基で置換されたアリール基を示し、 R^2 、 R^3 はそれぞれ前記定義の通りである）を得るか、

a) 式



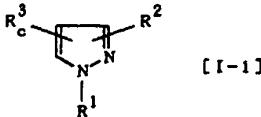
で表わされる化合物またはその塩をアシリ化反応に付して、式



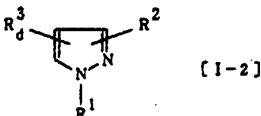
で表わされる化合物またはその塩（前記式中、
R_f¹ は低級アルキル基、ハロゲン原子、低級アル
コキシ基、低級アルキルチオ基、低級アルキルス
ルフィニル基、低級アルキルスルホニル基、低級
アルキルスルホニルオキシ基、ニトロ基、アシリ
アミノ基および低級アルキル（アシリ）アミノ基
からなる群より選ばれた置換基で置換されてい

もしくは低級アルキル（アシリ）アミノ基で置換
されたアリール基を示し、R²、R³ はそれぞれ
前記定義の通りである）を得るか、

b) 式



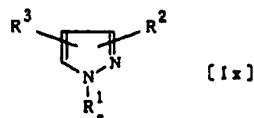
で表わされる化合物またはその塩をアシリ化反応に付して、式



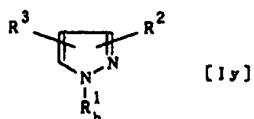
で表わされる化合物またはその塩（前記式中、
R³_c はアミノ基で置換されたアリール基を、R³_d
はアシリアミノ基で置換されたアリール基を示
し、R¹、R² はそれぞれ前記定義の通りであ
る）を得るか、

てもよいアリール基または複素環基を、R_e² はア
シリアミノ基を示し、R³ は前記定義の通りであ
る）を得るか、

c) 式

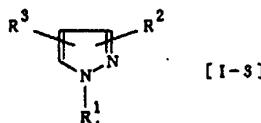


で表わされる化合物またはその塩をアルキル化反
応に付して、式

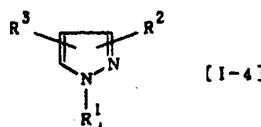


で表わされる化合物またはその塩（前記式中、
R_b¹ はアミノ基もしくはアシリアミノ基で置換さ
れたアリール基を、R_b¹ は低級アルキルアミノ基

d) 式

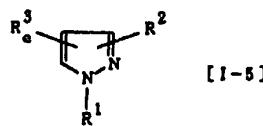


で表わされる化合物またはその塩をアシリ化反応に付して、式

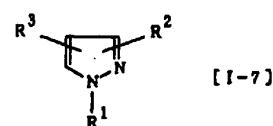


で表わされる化合物またはその塩（前記式中、
R_j¹ はアミノ基で置換されたアリール基を、R_j¹
はアシリアミノ基で置換されたアリール基を示
し、R²、R³ はそれぞれ前記定義の通りであ
る）を得るか、

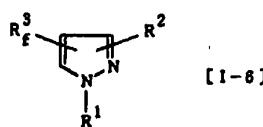
r) 式



s) 式

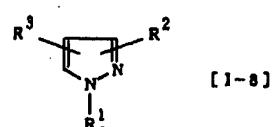


で表わされる化合物またはその塩をアルキル化反応に付して、式



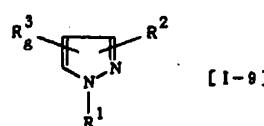
で表わされる化合物またはその塩（前記式中、
R₃³はアミノ基もしくはアシルアミノ基で置換さ
れたアリール基を、R₂³は低級アルキルアミノ基
もしくは低級アルキル（アシル）アミノ基で置換
されたアリール基を示し、R¹、R²はそれぞれ
前記定義の通りである）を得るか、

で表わされる化合物またはその塩を脱アシル化反
応に付して、式

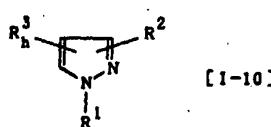


で表わされる化合物またはその塩（前記式中、
R_k¹はアシルアミノ基もしくは低級アルキル（ア
シル）アミノ基で置換されたアリール基を、R_k²
はアミノ基もしくは低級アルキルアミノ基で置換
されたアリール基を示し、R²、R³はそれぞれ
前記定義の通りである）を得るか、

t) 式

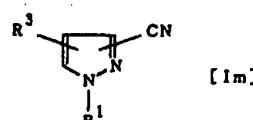


で表わされる化合物またはその塩を脱アシル化反
応に付して、式

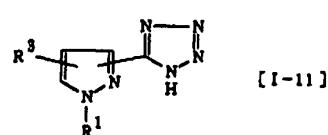


で表わされる化合物またはその塩（前記式中、
R_b³はアシルアミノ基もしくは低級アルキル（ア
シル）アミノ基で置換されたアリール基を、R_b³
はアミノ基もしくは低級アルキルアミノ基で置換
されたアリール基を示し、R¹、R²はそれぞれ
前記定義の通りである）を得るか、

u) 式

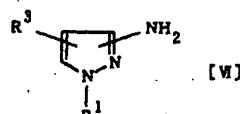


で表わされる化合物またはその塩をアジド化合物
と反応させて、式

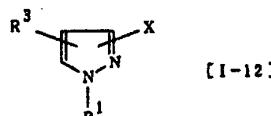


で表わされる化合物またはその塩（前記式中、
R¹、R³はそれぞれ前記定義の通りである）を得
るか、

v) 式

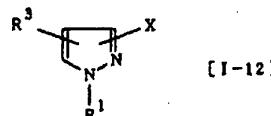


で表わされる化合物またはその塩を亜硝酸化合物と反応させ、次いで生成物をハロゲン化第一銅と反応させて、式

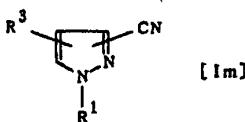


で表わされる化合物またはその塩（前記式中、Xはハロゲン原子を示し、R¹、R³はそれぞれ前記定義の通りである）を得るか。

v) 式



で表わされる化合物またはその塩をシアン化第一銅と反応させて、式

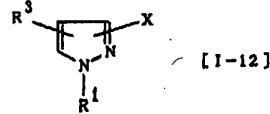


で表わされる化合物またはその塩（前記式中、R¹、R³はそれぞれ前記定義の通りである）を得るか。

x) 式

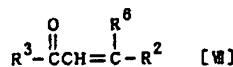


で表わされる化合物またはその塩をハロゲン原子と反応させて、式

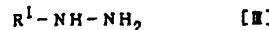


で表わされる化合物またはその塩（前記式中、R¹、R³、Xはそれぞれ前記定義の通りである）を得るか。

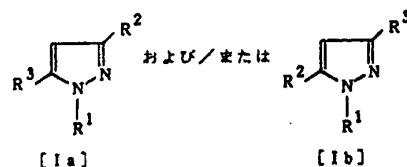
y) 式



で表わされる化合物またはその塩を式



で表わされる化合物またはその塩と反応させて、式



で表わされる化合物またはその塩（前記式中、R⁶は低級アルキルチオ基を示し、R¹、R²、R³はそれぞれ前記定義の通りである）を得ることを特徴とする前記製造法。

(9) 請求項(1)の化合物またはその塩を有効成分として含有する医薬組成物。

3. 発明の詳細な説明

この発明は新規なピラゾール誘導体およびその塩に関する。

さらに詳細には、この発明は、抗炎症、鎮痛、抗血栓作用を有する新規ピラゾール誘導体およびその塩、その製造法、それを含有する医薬組成物およびヒトあるいは動物での炎症症状、種々の疼痛、膠原病、自己免疫疾患、種々の免疫疾患、血栓症の治療および／または予防を目的とした医療に用いる方法、より具体的には、関節・筋肉の炎症と疼痛〔たとえば、慢性関節リウマチ、リウマチ性脊椎炎、骨關節症、痛風性関節炎など〕、炎症性皮膚症状〔たとえば、日焼、湿疹など〕、炎症性眼症状〔たとえば、結膜炎など〕、炎症が関与する肺疾患〔たとえば、喘息、気管支炎、ハト銅育者病、農夫肺など〕、炎症を伴う消化器症状〔たとえば、アフタ性潰瘍、クローン病、萎縮性胃炎、変形性胃炎、潰瘍性大腸炎、小児脂肪便

症、限局性回腸炎、過敏性腸症候群など]、歯肉炎、歯後または外傷後の炎症、疼痛、腫脹、発熱、炎症に伴う疼痛などの症状、特にリボキシゲナーゼ、シクロオキシゲナーゼ産物が因子であるもの、全身性エリテマトーデス、難皮症、多発性筋炎、結節性動脈周囲炎、リウマチ熱、シェーレン症候群、ペーチェット病、甲状腺炎、I型糖尿病、オフローセ症候群、再生不良性貧血、重症筋無力症、ブドウ膜炎、接触性皮膚炎、乾癬、川崎病、サルコイドーシス、ホジキン病などの治療および/または予防の方法に関する。

さらに、目的化合物は高血糖または高脂血症が原因となる疾患、および循環器系疾患または脳血管疾患の治療薬および/または予防薬として有用であることが期待される。

この発明の目的は抗炎症、鎮痛、抗血栓作用を有する新規かつ有用なピラゾール誘導体およびその塩を提供することにある。

この発明の他の目的は、前記ピラゾール誘導体およびその塩の製造法を提供することにある。

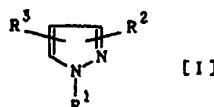
[式中、R¹は低級アルキル基、ハロゲン原子、低級アルコキシ基、低級アルキルテオ基、低級アルキルスルフィニル基、低級アルキルスルホニル基、水酸基、低級アルキルスルホニルオキシ基、ニトロ基、アミノ基、低級アルキルアミノ基、アシルアミノ基および低級アルキル(アシル)アミノ基からなる群より選ばれた置換基で置換されていてもよいアリール基；または複素環基を、R²は水素原子；アミノ基、低級アルキルアミノ基、ハロゲン原子もしくはアシルオキシ基で置換されたメチル基；アシル基；アシルアミノ基；シアノ基；ハロゲン原子；低級アルキルテオ基；低級アルキルスルフィニル基；または複素環基を、R³は低級アルキル基、低級アルキルテオ基、低級アルキルスルフィニル基、ハロゲン原子、アミノ基、低級アルキルアミノ基、アシルアミノ基、低級アルキル(アシル)アミノ基、低級アルコキシ基、シアノ基、水酸基もしくはアシル基で置換されたアリール基；または低級アルキルテオ基、低級アルキルスルフィニル基もしくは低級アルキルスルホニル基で置換された複素環基であるか、またはR¹が低級アルキルテオ基、低級アルキルスルフィニル基、低級アルキルスルホニル基、水酸基、低級アルキルスルホニルオキシ基、ニトロ基、アミノ基、低級アルキルアミノ基、アシルアミノ基および低級アルキル(アシル)アミノ基からなる群より選ばれた置換基で置換されたアリール基；または複素環基である]およびその塩である。

この発明のさらに他の目的は、前記ピラゾール誘導体およびその医薬として許容される塩を有効成分として含有する医薬組成物を提供することにある。

この発明のいま一つの目的は、前記ピラゾール誘導体およびその医薬として許容される塩を用いて炎症症状、種々の疼痛、その他前記疾患の治療法および/予防法を提供することにある。

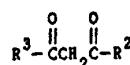
抗炎症および鎮痛作用を持つピラゾール誘導体のあるものは、例えば、カナダ特許1130808、ヨーロッパ特許出願公開番号272704および293220に記載の如く、既に知られている。

この発明の目的化合物であるピラゾール誘導体は新規であり、下記の一般式[I]で表わされる化合物



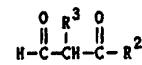
ルスルホニル基で置換されていてもよい複素環基を示す。但し、R²がカルボキシ基、エステル化されたカルボキシ基またはトリ(ハロ)メチル基である場合、R³は低級アルキルテオ基、低級アルキルスルフィニル基、アミノ基、低級アルキルアミノ基、アシルアミノ基、低級アルキル(アシル)アミノ基、水酸基もしくはアシル基で置換されたアリール基；または低級アルキルテオ基、低級アルキルスルフィニル基もしくは低級アルキルスルホニル基で置換された複素環基であるか、またはR¹が低級アルキルテオ基、低級アルキルスルフィニル基、低級アルキルスルホニル基、水酸基、低級アルキルスルホニルオキシ基、ニトロ基、アミノ基、低級アルキルアミノ基、アシルアミノ基および低級アルキル(アシル)アミノ基からなる群より選ばれた置換基で置換されたアリール基；または複素環基である]およびその塩である。

目的化合物[I]またはその塩は下記の製造法によって製造することができる。

製造法1

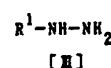
[IIa]

またはその塩



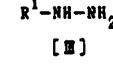
[IIb]

またはその塩



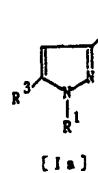
[III]

またはその塩



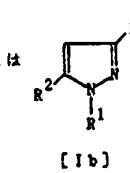
[III]

またはその塩



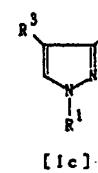
[Ia]

またはその塩



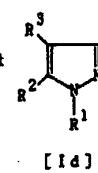
[Ib]

またはその塩



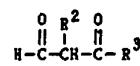
[Ic]

またはその塩



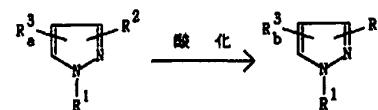
[Id]

またはその塩

製造法3

[IIc]

またはその塩

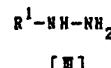


[Ig]

またはその塩

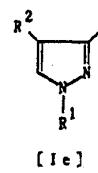
[Ih]

またはその塩



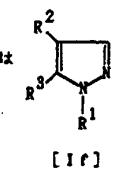
[III]

またはその塩



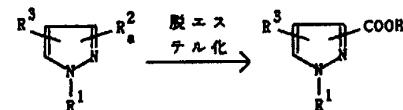
[Ie]

またはその塩



[If]

またはその塩

製造法5

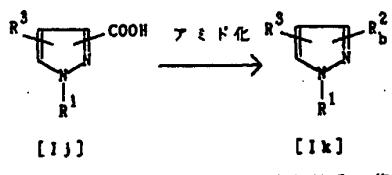
[Ii]

またはその塩

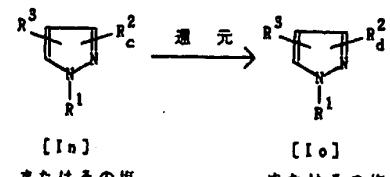
[Ij]

またはその塩

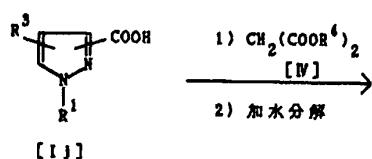
製造法6



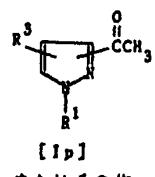
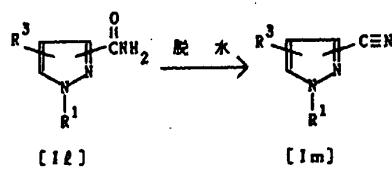
製造法8



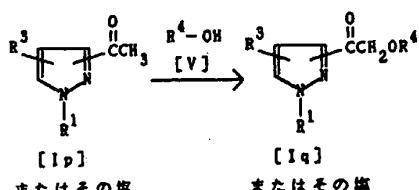
製造法9



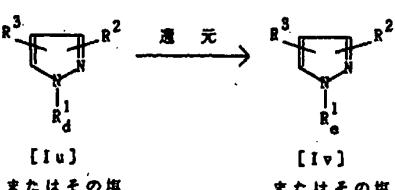
製造法7



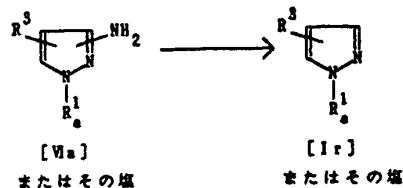
製造法10



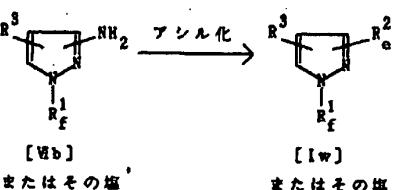
製造法13



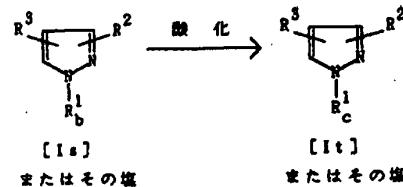
製造法11



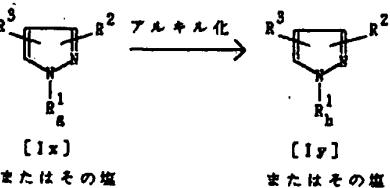
製造法14



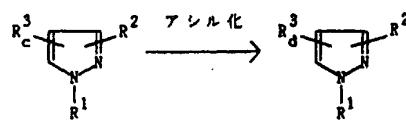
製造法12



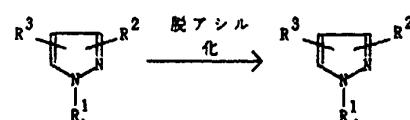
製造法15



製造法16

[I-1]
またはその塩

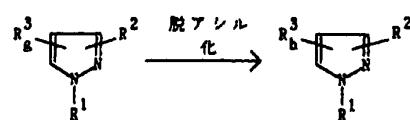
製造法19

[I-7]
またはその塩

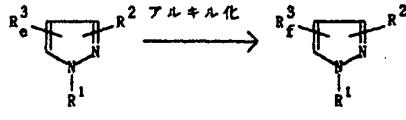
製造法17

[I-3]
またはその塩

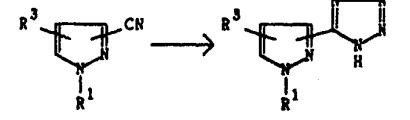
製造法20

[I-9]
またはその塩

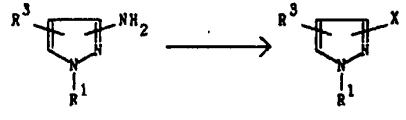
製造法18

[I-5]
またはその塩

製造法21

[I-m]
またはその塩

製造法22

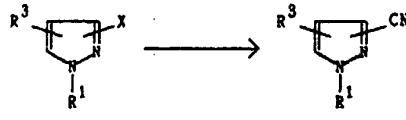
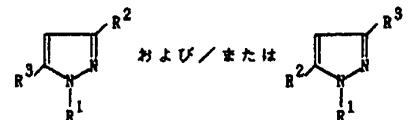
[VI]
またはその塩

製造法25



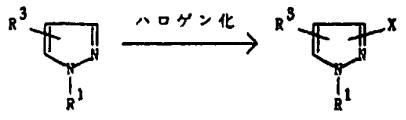
またはその塩

製造法23

[I-12]
またはその塩[I-a]
またはその塩[I-b]
またはその塩

[式中、R¹、R²、R³はそれぞれ前記定義の通りであり、R³_aはアリール基または複素環基で、それ低級アルキルチオ基で置換されており、R³_bはアリール基または複素環基で、それ低級アルキルスルフィニル基もしくは低級アルキルスルホニル基で置換されており、R²_aはエステル化されたカルボキシ基を、R²_bは低級アルキ

製造法24

[I-13]
またはその塩

ル基、アリール基、シクロ(低級)アルキル基および水酸基からなる群より選ばれた置換基で置換されていてもよいカルバモイル基または含窒素複素環カルボニル基を、 R_c^2 は低級アルキル基で置換されていてもよいカルバモイル基を、 R_d^2 は低級アルキル基で置換されていてもよいアミノメチル基を、 R_e^2 は低級アルキル基を、 R_a^1 は低級アルキル基、ハロゲン原子、低級アルコキシ基、低級アルキルテオ基、低級アルキルスルフィニル基、低級アルキルスルホニル基、水酸基、低級アルキルスルホニルオキシ基、ニトロ基、低級アルキルアミノ基、アシルアミノ基および低級アルキル(アシル)アミノ基からなる群より選ばれた置換基で置換されていてもよいアリール基または複素環基を、 R_b^1 は低級アルキルテオ基で置換されたアリール基を、 R_c^1 は低級アルキルスルフィニル基もしくは低級アルキルスルホニル基で置換されたアリール基を、 R_d^1 はニトロ基で置換されたアリール基を、 R_e^1 はアミノ基で置

換されたアリール基を、 R_f^1 は低級アルキル基、ハロゲン原子、低級アルコキシ基、低級アルキルテオ基、低級アルキルスルフィニル基、低級アルキルスルホニル基、低級アルキルスルホニルオキシ基、ニトロ基、アシルアミノ基および低級アルキル(アシル)アミノ基からなる群より選ばれた置換基で置換されていてもよいアリール基または複素環基を、 R_g^2 はアシルアミノ基を、 R_h^1 はアミノ基もしくはアシルアミノ基で置換されたアリール基を、 R_i^1 は低級アルキルアミノ基もしくは低級アルキル(アシル)アミノ基で置換されたアリール基を、 R_j^1 はアミノ基で置換されたアリール基を、 R_k^1 はアシルアミノ基で置換されたアリール基を、 R_l^1 はアミノ基もしくはアシルアミノ基で置換されたアリール基を、 R_m^2 は低級アルキルアミノ基もしくは低級アルキル(アシル)ア

ミノ基で置換されたアリール基を、 R_k^1 はアシルアミノ基もしくは低級アルキル(アシル)アミノ基で置換されたアリール基を、 R_l^1 はアミノ基もしくは低級アルキルアミノ基で置換されたアリール基を、 R_m^2 はアシルアミノ基もしくは低級アルキル(アシル)アミノ基で置換されたアリール基を、 R_n^2 はアミノ基もしくは低級アルキルアミノ基で置換されたアリール基を、又はハロゲン原子を、 R_o^2 は低級アルキルテオ基を示す。】

この明細書の以上の説明および以下の説明において、この発明の範囲に含まれる種々の定義の適当な例を次に詳細に説明する。

「低級」とは特に説明ない限り、炭素原子1ないし8個を意味する。

「低級アルキル基」および「低級アルキルテオ基」、「低級アルキルスルホニル基」、「低級アルキル(アシル)アミノ基」、「低級アルキルスルフィニル基」、「低級アルキルスルホニルオキシ基」の低級アルキル部分の適当な例としては、直鎖状または分枝鎖状のもの、例えば、メタル

基、エチル基、プロピル基、イソプロピル基、ブチル基、イソブチル基、ミーブチル基、ベンチル基、ヘキシル基などが挙げられ、それらの中でもメチル基が好ましい。

「低級アルコキシ基」の適当な例としては、メトキシ基、エトキシ基、プロポキシ基、イソプロポキシ基、ブトキシ基、イソブトキシ基、ミーブトキシ基などが挙げられ、それらの中でもメトキシ基が好ましい。

「アリール基」の適当な例としては、フェニル基、ナフチル基などが挙げられ、それらの中でもフェニル基が好ましい。

R^1 のアリール基は1ないし5個の既に述べた如き置換基で置換されていてもよく、 R^3 のアリール基は1ないし5個の既に述べた如き置換基で置換されており、それらの中でも好ましい置換基の数は1ないし3個である。

「複素環基」の適当な例としては、窒素原子、銀素原子または硫黄原子などのヘテロ原子を少なくとも1個を含む單環式または多環式の飽和また

は不飽和複素環基が挙げられる。

前記定義の「複素環基」の好みしい例としては、窒素原子1ないし4個を含む3ないし8員、より好みしくは6ないし8員の不飽和複素單環基、例えばピロリル基、イミダゾリル基、ピラゾリル基、ピリジル基、ピリジルN-オキシド基、ジヒドロピリジル基、テトラヒドロピリジル基、ピリミジル基、ピラジニル基、ピリダジニル基、トリアジニル基、トリアゾリル基、テトラジニル基、テトラゾリル基など；窒素原子1ないし6個を含む3ないし8員、より好みしくは5ないし6員の飽和複素單環基、例えばピロリジニル基、イミダゾリジニル基、ビペリジノ基、ビペタジニル基など；窒素原子1ないし5個を含む不飽和複合複素環基、例えばインドリル基、イソインドリル基、インドリジニル基、ベンズイミダゾリル基、キノリル基、イソキノリル基、インダゾリル基、ベンゾトリアゾリル基など；酸素原子1ないし2個および窒素原子1ないし3個を含む3ないし8員の不飽和複素單環基、例えばオキサゾリル基、イソオ

キサゾリル基、オキサジアゾリル基など；酸素原子1ないし2個および窒素原子1ないし3個を含む3ないし8員の飽和複素單環基、例えばモルホリノ基、シドノニル基など；酸素原子1ないし2個および窒素原子1ないし3個を含む不飽和複合複素環基、例えばベンゾキサゾリル基、ベンゾキサジアゾリル基など；硫黄原子1ないし2個および窒素原子1ないし3個を含む3ないし8員の不飽和複素單環基、例えばテアゾリル基、イソチアゾリル基、チアジアゾリル基など；硫黄原子1ないし2個を含む3ないし8員の不飽和複素單環基、例えばチエニル基など；硫黄原子1ないし2個および窒素原子1ないし3個を含む不飽和複合複素環基、例えばベンゾチアゾリル基、ベンゾチアジアゾリル基など；酸素原子1個を含む3ないし8員の不飽和複素單環基、例えばフリル基など；硫黄原子1ないし2個を含む不飽和複合複素環基、例えば、ベンゾチエニル基など；酸素原子1ないし2個を含む不飽和複合複素環基、例えばベンゾフラニル基など；などが挙げられる。

前記「複素環基」は既に述べた如き低級アルキル基で置換されていてもよく、それらの中でも好みしいものはピロリジニル基、N-メチルビペラジニル基、テトラゾリル基、チエニル基またはピリジル基である。

「シクロ(低級)アルキル基」の好みしい例としては、シクロプロピル基、シクロブチル基、シクロペンチル基、シクロヘキシル基などが挙げられ、それらの中でもシクロプロピル基が好みしい。

(以下余白)

「ハロゲン原子」の好みしい例としては、フッ素、塩素、臭素および沃素が挙げられ、それらの中でもフッ素が好みしい。

「低級アルキルアミノ(低級)アルキル基」の適当な例としては、モノーまたはジ(低級アルキル)アミノ置換低級アルキル基、例えばメチルアミノメチル基、メチルアミノエチル基、メチルアミノプロピル基、メチルアミノヘキシル基、エチルアミノメチル基、エチルアミノエチル基、エチルアミノプロピル基、エチルアミノヘキシル基、ジメチルアミノメチル基、ジメチルアミノエチル基、ジメチルアミノヘキシル基、ジエチルアミノメチル基、ジエチルアミノエチル基、ジエチルアミノプロピル基、ジエチルアミノヘキシル基などが挙げられる。

「低級アルキルアミノ基」および「低級アルキルアミノメチル基」における低級アルキルアミノ部分の適当な例としては、モノーまたはジ(低級アルキル)アミノ基、例えばメチルアミノ基、エ

テルアミノ基、ジメチルアミノ基、ジエチルアミノ基などが挙げられる。

「ハロ(低級)アルキル基」の適当な例としては、クロロメチル基、フルオロメチル基、プロモメチル基、ジフルオロメチル基、ジクロロメチル基、トリフルオロメチル基、トリクロロメチル基、2-フルオロエチル基などが挙げられる。

「アシル基」および「アシルオキシ基」、「アシルアミノ基」、「低級アルキル(アシル)アミノ基」におけるアシル部分の適当な例としては、カルボキシ基；エステル化されたカルボキシ基；低級アルキル基、シクロ(低級)アルキル基、アリール基および水酸基からなる群より選ばれた置換基で置換されていてもよいカルバモイル基；低級アルコキシ基で置換されていてもよい低級アルカノイル基；複素環カルボニル基；低級アルキルホニル基などが挙げられる。

エステル化されたカルボキシ基は置換または無置換低級アルコキシカルボニル基(例えばメトキカルボニル基、エトキカルボニル基、プロポ

キカルボニル基、ブトキカルボニル基、ヘキシルオキカルボニル基、2-ヨードエトキカルボニル基、2,2,2-トリクロロエトキカルボニル基など)、置換または無置換アリールオキカルボニル基(例えばフェノキカルボニル基、2-ナフチルオキカルボニル基など)、置換または無置換アル(低級)アルコキカルボニル基(例えばベンジルオキカルボニル基、フェネチルオキカルボニル基、ベンズヒドリルオキカルボニル基、4-ニトロベンジルオキカルボニル基など)などであってよい。

低級アルカノイル基としてはホルミル基、アセチル基、プロピオニル基、ブチリル基、イソブチリル基、パレリル基、イソバレリル基、ビバロイル基、ヘキサノイル基などが挙げられる。

「複素環カルボニル基」における複素環部分としては、「複素環基」で例示したものと同じである。

「複素環カルボニル基」の適当な例としては、ビロリジニルカルボニル基、イミダゾリジニルカルボニル基、ビペリジノカルボニル基、ビペリジニルカルボニル基、N-メチルビペリジニルカルボニル基などの合成複素環カルボニル基が挙げられ、それらの中でも好ましいものはビロリジニルカルボニル基またはN-メチルビペラジニルカルボニル基である。

「低級アルキルスルホニル基」の適当な例としてはメチルスルホニル基、エチルスルホニル基、プロピルスルホニル基などが挙げられ、それらの中でもメチルスルホニル基が好ましい。

「低級アルキルスルフィニル基」の適当な例としては、メチルスルフィニル基、エチルスルフィニル基、プロピルスルフィニル基などが挙げられ、それらの中でもメチルスルフィニル基が好ましい。

目的化合物[1]の塩の適当な例としては、慣用の無毒性的塩であって、酸付加塩、例えば無機酸との付加塩(例えば、塩酸塩、臭化水素酸塩、硫

酸塩、磷酸塩など)、有機酸との付加塩(例えば、幾酸塩、酢酸塩、トリフルオロ酢酸塩、マレイン酸塩、酒石酸塩、メタンスルホン酸塩、ベンゼンスルホン酸塩、トルエンスルホン酸塩など)、アミノ酸との塩(例えば、アルギニン塩、アスパラギン酸塩、グルタミン酸塩など)、金属塩、例えばアルカリ金属塩(例えば、ナトリウム塩、カリウム塩など)およびアルカリ土類金属塩(例えば、カルシウム塩、マグネシウム塩など)、アンモニウム塩、有機塩基との付加塩(例えば、トリメチルアミン塩、トリエチルアミン塩など)などが挙げられる。

目的化合物[1]の製造法を次に詳細に説明する。

製造法1

化合物[1a]またはその塩および/または化合物[1b]またはその塩は、化合物[1a]またはその塩を化合物[2]またはその塩と反応させて製造することができる。

化合物[Ⅱe]および[Ⅲ]の塩の適当な例としては、化合物[I]で示したものと同じものを例示することができる。

この反応は、通常、アルコール（例えば、メタノール、エタノールなど）、ジオキサン、テトラヒドロフラン、酢酸、その他反応に悪影響を及ぼさない有機溶媒などの慣用の溶媒中で行われる。

反応温度は特に限定されず、通常、加熱下で反応は行われる。

製造法2

化合物[Ⅰc]またはその塩および／または化合物[Ⅰd]またはその塩は、化合物[Ⅱb]またはその塩を化合物[Ⅲ]またはその塩と反応させて製造することができる。

化合物[Ⅱb]および[Ⅲ]の塩の適当な例としては、化合物[I]で示したものと同じものが挙げられる。

この反応は、製造法1と実質的に同様の方法で行われるので、この反応の反応様式ならびに反応条件（例えば、溶媒、反応温度など）も製造法1

に示した通りでよい。

製造法3

化合物[Ⅰe]またはその塩および／または化合物[Ⅰf]またはその塩は化合物[Ⅱc]またはその塩を化合物[Ⅲ]またはその塩と反応させることにより製造することができる。

化合物[Ⅱc]および[Ⅲ]の塩の適当な例としては化合物[I]で示したものと同じものが挙げられる。

この反応は製造法1と実質的に同様に行われる所以、この反応の反応様式および反応条件（例えば、溶媒、反応温度など）も製造法1に示した通りでよい。

製造法4

化合物[Ⅰb]またはその塩は化合物[Ⅰg]またはその塩を酸化剤と反応させることにより製造することができる。

適当な酸化剤としては、過酸化水素、ジョーンズ試薬、過酸（例えば、過酢酸、過安息香酸、m-クロロ過安息香酸など）、クロム酸、過マンガ

ン酸カリウム、過沃素酸アルカリ金属（例えば、過沃素酸カリウムなど）などが挙げられる。

この反応は、通常、酢酸、ジクロロメタン、アセトン、酢酸エチル、クロロホルム、水、アルコール（例えば、メタノール、エタノールなど）などの反応に悪影響を及ぼさない溶媒中で行われる。

反応温度は特に限定されず、通常、冷却ないし加温下で反応は行われる。

この反応では、R¹が低級アルキルテオ基で置換されたアリール基および／またはR²が低級アルキルテオ基である化合物[Ⅰg]を原料化合物として用いる場合、R¹が低級アルキルスルフィニル基または低級アルキルスルホニル基で置換されたアリール基および／またはR²が低級アルキルスルフィニル基または低級アルキルスルホニル基である化合物[Ⅰh]が反応条件によって得られることがある。これらの場合もこの反応の範囲に含まれるものである。

製造法5

化合物[Ⅰj]およびその塩は化合物[Ⅰi]またはその塩を脱エステル化反応に付すことによって製造することができる。

この反応は、加水分解、還元などの常法に従って行われる。

加水分解は塩基またはルイス酸を含む酸の存在下で行うことが好ましい。適当な塩基としては、無機塩基および有機塩基、例えば、アルカリ金属（例えば、ナトリウム、カリウムなど）、アルカリ土類金属（例えば、マグネシウム、カルシウムなど）、それらの水酸化物もしくは炭酸塩もしくは炭酸水素塩、トリアルキルアミン（例えば、トリメチルアミン、トリエチルアミンなど）、ピコリン、1,5-ジアザビシクロ[4.3.0]ノネン-5、1,4-ジアザビシクロ[2.2.2]オクタン、1,8-ジアザビシクロ[5.4.0]ウンデセン-7などが挙げられる。適当な酸としては、有機酸（例えば、銀酸、酢酸、プロピオン酸、トリクロロ酢酸、トリフルオロ酢酸など）、無機酸

(例えば、塩酸、臭化水素酸、次化水素酸、硫酸など)およびルイス酸(例えば、三臭化ホウ素など)などが挙げられる。

反応は、通常、水、アルコール(例えば、メタノール、エタノールなど)、塩化メチレン、テトラヒドロフラン、それらの混合物、その他反応に悪影響を及ぼさない溶媒などの溶媒中で行われる。液状の塩基または酸は溶媒としても用いることができる。反応温度は特に限定されず、通常、冷却ないし加温下で反応は行われる。

反応は、エステル部分、例えば、4-ニトロベンジル、2-ヨードエチル、2,2,2-トリクロロエチルなどの脱離に好適に用いることができる。脱離反応に通用できる還元方法としては化学還元および接触還元が挙げられる。

化学還元に用いられる適当な還元剤としては、金属(例えば、錫、亜鉛、鉄など)または金属化合物(例えば、塩化クロム、酢酸クロムなど)と有機もしくは無機酸(例えば、硫酸、酢酸、プロピオン酸、トリフルオロ酢酸、ヨートルエンスル

ホン酸、塩酸、臭化水素酸など)との組合である。

接触還元に用いられる適当な触媒としては、白金触媒(例えば、白金板、白金海綿、白金墨、コロイド白金、酸化白金、白金線など)、パラジウム触媒(例えば、パラジウム海綿、パラジウム墨、酸化パラジウム、パラジウム炭、コロイドパラジウム、パラジウム-硫酸バリウム、パラジウム-炭酸バリウムなど)、ニッケル触媒(例えば、還元ニッケル、酸化ニッケル、ラネーニッケルなど)、コバルト触媒(例えば、還元コバルト、ラネーコバルトなど)、鉄触媒(例えば、還元鉄、ラネー鉄など)、銅触媒(例えば、還元銅、ラネー銅、ウルマン銅など)などの慣用のものが挙げられる。

還元は、通常、水、アルコール(例えば、メタノール、エタノール、プロパンノールなど)、N,N-ジメチルホルムアミドまたはそれらの混合物など反応に悪影響を及ぼさない慣用の溶媒中で行われる。さらに、化学還元に用いられる前記酸が

液状の場合、これらは溶媒としても使用することができる。また、接触還元に用いられる溶媒の適当な例としては、前記溶媒、その他ジエチルエーテル、ジオキサン、テトラヒドロフランなどの慣用の溶媒またはそれらの混合物が挙げられる。

反応温度は特に限定されず、通常、冷却ないし加温下で反応は行われる。

この反応では、R¹が低級アルコキシ基で置換されたアリール基である化合物[I-i]を原料化合物として用いる場合、R¹が水酸基で置換されたアリール基である化合物[I-j]が反応条件によって得られることがある。これらの場合もこの反応の範囲に含まれるものである。

製造法6

化合物[I-k]またはその塩は化合物[I-j]またはそのカルボキシ基における反応性誘導体またはその塩をアミンまたはホルムアミドおよびアルカリ金属アルコキシドと反応させることによって製造することができる。

「アミン」の適当な例としては、アンモニア、低級アルキルアミン、アリールアミン、シクロ(低級)アルキルアミン、低級アルキルヒドロキシリルアミン、アミノ酸、含窒素複環式化合物などが挙げられる。

低級アルキルアミンとしては、モノーまたはジ(低級)アルキルアミン、例えば、メチルアミン、エチルアミン、プロピルアミン、イソプロピルアミン、ブチルアミン、イソブチルアミン、ベンチルアミン、ヘキシリルアミン、ジメチルアミン、ジエチルアミン、ジプロピルアミン、ジブチルアミン、ジ-イソプロピルアミン、ジベンチルアミン、ジヘキシリルアミンなどが挙げられ、それらの中でもメチルアミンまたはジメチルアミンが好ましい。

アリールアミンとしては、アニリン、ナフテルアミンなどが挙げられる。シクロ(低級)アルキルアミンとしてはシクロプロピルアミン、シクロブチルアミン、シクロベンチルアミン、シクロヘキシリルアミンなどが挙げられ、それらの中でも好

ましいものはシクロプロピルアミンである。

低級アルキルヒドロキシリルアミンとしては、メチルヒドロキシリルアミン、エチルヒドロキシリルアミン、プロピルヒドロキシリルアミン、ブチルヒドロキシリルアミン、イソプロピルヒドロキシリルアミンなどが挙げられ、それらの中でもメチルヒドロキシリルアミンが好ましい。

アミノ酸としては、グリシン、アラニン、 β -アラニン、イソロイシン、チロシンなどが挙げられ、それらの中でもグリシンが好ましい。

含窒素複素環式化合物としては、N含有またはNおよびS含有またはNおよびO含有5~6員の飽和複素環式化合物、例えば、ピロリジン、イミダゾリジン、ピペリジン、ピペラジン、N-(低級)アルキルピペラジン(例えば、N-メチルピペラジン、N-エチルピペラジンなど)、モルホリン、チオモルホリンなどが挙げられ、それらの中でもピロリジンまたはN-メチルピペラジンが好ましい。

「アルカリ金属アルコキシド」の適当な例としては、ナトリウムメトキシド、ナトリウムエトキシド、カリウムヒーブトキシドなどが挙げられる。

化合物[I]のカルボキシ基における適当な反応性誘導体としては、エステル、酸ハロゲン化物、酸無水物などが挙げられる。反応性誘導体の適当な例としては酸ハロゲン化物(例えば、酸塩化物、酸臭化物など)；対称形酸無水物；1,1'カルボニルジイミダゾールあるいは脂肪族酸(例えば、酢酸、ビバル酸など)などの酸または置換焼酸(例えば、ジアルキル焼酸、ジフェニル焼酸など)との複合酸無水物；低級アルキルエステル(例えばメチルエステル、エチルエ斯特ル、プロピルエ斯特ル、ヘキシルエ斯特ルなど)、置換または無置換アル(低級)アルキルエ斯特ル(例えばベンジルエ斯特ル、ベンズヒドリルエ斯特ル、ヨークロロベンジルエ斯特ルなど)、置換または無置換アリールエ斯特ル(例えばフェニルエ斯特ル、トリルエ斯特ル、4-ニト

ロフェニルエ斯特ル、2,4-ジニトロフェニルエ斯特ル、ベンタクロロフェニルエ斯特ル、ナフチルエ斯特ルなど)などのエ斯特ルあるいはN,N-ジメチルヒドロキシリルアミン、N-ヒドロキシスクリンイミド、N-ヒドロキシフルイミドまたは1-ヒドロキシ-6-クロロ-1H-ベンゾトリアゾールとのエ斯特ルなどが挙げられる。

反応は、通常、水、アセトン、ジオキサン、クロロホルム、塩化メチレン、塩化エチレン、テトラヒドロフラン、ホルムアミド、酢酸エチル、N,N-ジメチルホルムアミド、ピリジン、その他反応に悪影響を及ぼさない有機溶媒などの慣用の溶媒中で行われる。これらの溶媒の中、親水性溶媒は水との混合物として用いることができる。

反応に化合物[I]を遊離酸の形で用いる場合、慣用の縮合剤、例えば、N,N'-ジシクロヘキシリカルボジイミド、N-シクロヘキシリ-N'-モルホリノエチルカルボジイミド、N-エチル-N'-(3-ジメチルアミノプロピル)カルボジイミド、塩化チオニル、塩化オキサリル、

低級アルコキシカルボニルハロゲン化物(例えば、クロロ醸酸エチル、クロロ醸酸イソブチルなど)、1-(ヨークロロベンゼンスルホニルオキシ)-6-クロロ-1H-ベンゾトリアゾールなどの存在下で行うことが好ましい。反応は、また、慣用の塩基、例えばトリエチルアミン、ピリジン、水酸化ナトリウムなどの存在下で行うことが好ましい。

反応温度は特に規定されず、冷却ないし加熱下で反応は行われる。

製造法7

化合物[I]またはその塩は化合物[I]またはその塩を脱水剤と反応させることにより製造することができる。

脱水剤の適当な例としては、焼化物(例えば、五酸化焼、五塩化焼、オキシ塩化焼など)、塩化チオニル、酸無水物(例えば、無水酢酸など)、ホスゲン、塩化アリールスルホニル(例えば、塩化ベンゼンスルホニル、塩化ヨートルエンスルホニルなど)、塩化メタンスルホニル、スル

ファミン酸、スルファミン酸アンモニウム、N,N'-ジシクロヘキシカルボジイミド、ハロゲン化低級アルコキシカルボニル（例えば、クロロ酢酸エチルなど）などが挙げられる。

反応は、通常、アセトニトリル、塩化メテレン、塩化エチレン、ベンゼン、N,N-ジメチルホルムアミド、ピリジン、その他反応に悪影響を及ぼさない有機溶媒などの慣用の溶媒中で行われる。

さらに、前記脱水剤が液状の場合、それらは溶媒としても使用することができる。

反応温度は特に限定されず、加熱ないし加熱下で反応は行われる。

この反応では、塩化メチルスルホニルを脱水剤として、またR¹が水酸基で置換されたアリール基および/またはR³がアミノ基で置換されたアリール基である化合物[I z]を原料化合物として用いる場合、R¹がメチルスルホニルオキシ基で置換されたアリール基および/またはR³がメチルスルホニルアミノ基で置換されたアリール基で

を加水分解に付す。

化合物[I j]のカルボキシ基における反応性誘導体の適当な例としては、酸ハロゲン化物（例えば、酸塩化物、酸臭化物など）などが挙げられる。

第一の工程では、反応は塩基、例えばアルカリ金属（例えば、リチウム、ナトリウム、カリウムなど）、アルカリ土類金属（例えば、カルシウム、マグネシウムなど）、水素化アルカリ金属（例えば、水素化ナトリウムなど）、水素化アルカリ土類金属（例えば、水素化カルシウムなど）、アルカリ金属アルコキシド（例えば、ナトリウムメトキシド、ナトリウムエトキシド、カリウムヒーブトキシドなど）、アルカリ土類金属アルコキシド（例えば、マグネシウムメトキシド、マグネシウムエトキシドなど）などの存在下で行うことが好ましい。

反応は、通常、ジエチルエーテル、テトラヒドロフラン、ジオキサンなどの反応に悪影響を及ぼさない溶媒中で行われる。

ある化合物[I m]が反応条件によって得られることがある。これらの場合もこの反応の範囲に含まれるものである。

製造法8

化合物[I o]またはその塩は化合物[I n]またはその塩を還元剤と反応させることによって製造することができる。

適当な還元剤としては、ジボラン、水素化アルミニウムリチウムなどが挙げられる。

反応は、通常、ジエチルエーテル、テトラヒドロフラン、その他反応に悪影響を及ぼさない有機溶媒などの慣用の溶媒中で行われる。

反応温度は特に限定されず、冷却ないし加熱下で反応は行われる。

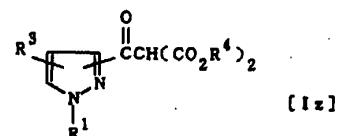
製造法9

化合物[I p]は下記の方法によって製造することができる。

すなわち、1)化合物[I j]またはそのカルボキシ基における反応性誘導体またはその塩をまず化合物[N]と反応させ、次いで、2)得られた生成物

反応温度は特に限定されず、冷却ないし加熱下で反応は行われる。

この反応では、式



（式中、R¹、R³、R⁴はそれぞれ前記定義の通りである）で表わされる化合物またはその塩を得られることがある。

化合物[I z]またはその塩をさらに加水分解に付して、化合物[I p]またはその塩を得る。

加水分解は酸の存在下で行なうことが好ましい。

適当な酸としては製造法5で示したものと同じものを例示することができる。

この加水分解の反応様式および反応条件は製造法5で説明したものと参照することができる。

製造法10

化合物[I_q]またはその塩は化合物[I_p]またはその塩を化合物[V]と反応させることによって製造することができる。

この反応はタリウム(Ⅲ)塩(例えば、硝酸カリウム(Ⅲ)など)の存在下で行なうことが好ましい。

反応は、通常、ジオキサン、テトラヒドロフラン、その他反応に悪影響を及ぼさない有機溶媒などの溶媒中で行われる。

反応温度は特に限定されず、室温または加温ないし加熱下で反応を行なうことが好ましい。

製造法11

化合物[I_r]またはその塩は化合物[VI_e]またはその塩を亜硝酸化合物と反応させることによって製造することができる。

化合物[VI_e]の適当な塩としては化合物[I]で示したものと同じものを例示することができる。

適当な亜硝酸化合物の例としては亜硝酸アルカリ金属(例えば、亜硝酸ナトリウム、亜硝酸カリ

ウムなど)、亜硝酸アルキル(例えば、亜硝酸エーテルなど)などが挙げられる。

この反応は、通常、塩化第二銅、次亜鉛酸などの存在下で行われる。

反応は、通常、ジオキサン、テトラヒドロフラン、アセトニトリル、その他反応に悪影響を及ぼさない有機溶媒などの溶媒中で行われる。

反応温度は特に限定されず、冷却ないし加熱下で反応は行われる。

(以下余白)

製造法12

化合物[I_t]またはその塩は化合物[I_s]またはその塩を酸化剤と反応させることによって製造することができる。

この反応は、製造法4と実質的に同様に行われる所以、この反応の反応様式および反応条件(例えば、溶媒、反応温度など)も製造法4に示した通りでよい。

この反応では、R²が低級アルキルチオ基および/またはR³が低級アルキルチオ基で置換されたアリール基または低級アルキルチオ基で置換された複素環基である化合物[I_s]を原料化合物として用いる場合、R²が低級アルキルスルフィニル基または低級アルキルスルホニル基および/またはR³が低級アルキルスルフィニル基または低級アルキルスルホニル基で置換されたアリール基または同様に置換された複素環基である化合物[I_t]が反応条件によって得られることがある。これらの場合もこの反応の範囲に含まれるものである。

製造法13

化合物[I_v]またはその塩は化合物[I_u]またはその塩を還元することによって製造することができる。

反応は化学還元および後触還元を含み、これらは常法によって行われる。

化学還元に用いられる還元剤の適当な例としては、金属(例えば、銀、亜鉛、鉄など)、前記金属および/または金属化合物(例えば、塩化クロム、酢酸クロムなど)と有機もしくは無機酸(例えば、硫酸、酢酸、プロピオン酸、トリフルオロ酢酸、p-トルエンスルホン酸、塩酸、臭化水素酸など)との組合せ、前記金属および/または金属化合物と塩基(例えば、アンモニア、塩化アンモニウム、水酸化ナトリウムなど)との組合せ、水素化金属化合物、例えば、水素化アルミニウム化合物(例えば、水素化アルミニウムリチウム、水素化アルミニウムナトリウム、水素化アルミニウム、水素化トリメトキシアルミニウムリチウム、水素化トリエチーブトキシアルミニウムリチウム)

ウムなど)、水素化硼素化合物(例えば、水素化硼素ナトリウム、水素化硼素リテウム、水素化シアノ硼素ナトリウム、水素化硼素テトラメチルアンモニウム、ボラン、ジボランなど)、焼成化合物(例えば、三塩化銀、三臭化銀、トリフェニルホスフィン、トリエチルホスフィンなど)などが挙げられる。

接触還元に用いられる接触の適当な例としては、白金触媒(例えば、白金板、白金綿、白金風、コロイド白金、酸化白金、白金線など)、パラジウム触媒(例えば、パラジウム綿、パラジウム黒、酸化パラジウム、パラジウム炭、コロイドパラジウム、パラジウム-硫酸バリウム、パラジウム-炭酸バリウムなど)、ニッケル触媒(例えば、還元ニッケル、酸化ニッケル、ラネーニッケルなど)、コバルト触媒(例えば、還元コバルト、ラネーコバルトなど)、鉄触媒(例えば、還元鉄、ラネー鉄など)、銅触媒(例えば、還元銅、ラネー銅、ウルマン銅など)などの慣用のものが挙げられる。

有機酸の反応性誘導体の適当な例としては、酸ハロゲン化物(例えば、酸塩化物、酸臭化物など)、酸アジド、酸無水物、活性アミド、活性エステルなどの慣用のものが挙げられる。

遊離酸をアシル化剤として用いる場合、アシル化反応は、N,N'-ジシクロヘキシカルボジイミドなどの慣用の結合剤の存在下で行うことが好ましい。

反応は、通常、水、アセトン、ジオキサン、クロロホルム、塩化メチレン、アセトニトリル、塩化エテレン、テトラヒドロフラン、酢酸エチル、N,N-ジメチルホルムアミド、ピリジン、その他反応に悪影響を及ぼさない有機溶媒またはそれらの混合物などの慣用の溶媒中で行われる。

反応は、また、トリエチルアミン、ビリジン、水酸化ナトリウムなどの慣用の塩基の存在下で行うことが好ましい。

反応温度は特に限定されず、冷却ないし加熱下で反応は行われる。

還元は、通常、溶媒の存在下で行われる。使用される溶媒の適当な例としては、水、アルコール(例えば、メタノール、エタノール、プロパンノールなど)、アセトニトリル、その他の慣用の有機溶媒、例えば、ジエチルエーテル、ジオキサン、テトラヒドロフランなど、またはそれらの混合物などが挙げられる。

反応速度は特に限定されず、加温ないし加熱下で反応を行うことが好ましい。

製造法14

化合物[Iv]またはその塩は化合物[Vb]またはその塩をアシル化剤と反応させることによって製造することができる。

化合物[Vb]の適当な塩としては、化合物[I]で示したものと同じものを例示することができる。

アシル化剤としては、式R⁵-OH(式中、R⁵は既に述べた如きアシル基またはその反応性誘導体を示す)で表わされる有機酸が挙げられる。

製造法15

化合物[Iy]またはその塩は化合物[Ix]またはその塩をアルキル化剤と反応させることによって製造することができる。

適当なアルキル化剤としては、低級アルキルハライド(例えば、溴化メチル、臭化エチルなど)、カルボニル化合物、例えば、脂肪族ケトン(例えば、アセトン、メチルエチルケトンなど)、カルボアルデヒド(例えば、ホルムアルデヒド、エタナールなど)、オルトカルボン酸エ斯特ル(例えば、オルト巣酸トリエチルなど)などと化学還元剤および接触還元剤を含む還元剤(例えば、銀酸、水素化硼素ナトリウム、水素化シアノ硼素ナトリウム、パラジウム炭など)との組合せが挙げられる。

低級アルキルハライドをアルキル化剤として用いる場合、反応はアルカリ金属(例えば、ナトリウム、カリウムなど)、アルカリ土類金属(例えば、マグネシウム、カルシウムなど)、それらの水素化もしくは水酸化物もしくは炭酸塩もしく

は炭酸水素塩などの塩基の存在下で行うことが好ましい。

反応は、通常、水、ジオキサン、アルコール（例えば、メタノール、エタノールなど）、アセトニトリル、テトラヒドロフラン、N,N-ジメチルホルムアミドまたはそれらの混合物など反応に悪影響を及ぼさない慣用の溶媒中で行われる。さらに前記アルキル化剤が液状の場合、これらは溶媒としても用いることができる。

反応温度は特に限定されず、冷却ないし加熱下で反応は行われる。

この反応では、R²がアミノメチル基および/またはR³がアミノ基もしくはアシルアミノ基で置換されたアリール基である化合物[I-x]を原料化合物として用いる場合、R²が低級アルキルアミノメチル基および/またはR³が低級アルキルアミノ基もしくは低級アルキル（アシル）アミノ基で置換されたアリール基である化合物[I-y]が反応条件によって得られることがある。これらの場合もこの反応の範囲に含まれるものである。

製造法16

化合物[I-2]またはその塩は化合物[I-1]またはその塩をアシル化剤と反応させることによって製造することができる。

この反応は、製造法14と実質的に同様に行うことができる。この反応の反応様式および反応条件（例えば、溶媒、反応温度など）も製造法14に示した通りである。

この反応では、R¹がアミノ基もしくは水酸基で置換されたアリール基および/またはR²がアミノメチル基である化合物[I-1]を原料化合物として用いる場合、R¹がアシルアミノ基もしくはアシルオキシ基で置換されたアリール基および/またはR²がアシルアミノメチル基である化合物[I-2]が反応条件によって得られることがある。これらの場合もこの反応の範囲に含まれるものである。

製造法17

化合物[I-4]またはその塩は、化合物[I-3]またはその塩をアシル化剤と反応させることによって製造することができる。

この反応は、製造法14と実質的に同様に行われる。この反応の反応様式および反応条件（例えば、溶媒、反応温度など）も製造法14に示した通りである。

この反応において、R³がアミノ基もしくは水酸基で置換されたアリール基および/またはR²がアミノメチル基である化合物[I-3]を原料化合物として用いる場合、R³がアシルアミノ基もしくはアシルオキシ基で置換されたアリール基および/またはR²がアシルアミノメチル基である化合物[I-4]が反応条件によって得られることがある。これらの場合もこの反応の範囲に含まれるものである。

製造法18

化合物[I-6]またはその塩は化合物[I-5]またはその塩をアルキル化剤と反応させることによつて

て製造することができる。

この反応は、製造法15と実質的に同様に行われる。この反応の反応様式および反応条件（例えば、溶媒、反応温度など）も製造法15に示した通りである。

この反応では、R²がアミノメチル基および/またはR¹がアミノ基もしくはアシルアミノ基で置換されたアリール基である化合物[I-5]を原料化合物として用いる場合、R²が低級アルキルアミノメチル基および/またはR¹が低級アルキルアミノ基もしくは低級アルキル（アシル）アミノ基で置換されたアリール基である化合物[I-6]が反応条件によって得られる。これらの場合もこの反応の範囲に含まれるものである。

製造法19

化合物[I-8]またはその塩は化合物[I-7]またはその塩を脱アシル化反応に付すことによって製造することができる。

この反応は、無機酸（例えば、塩酸、臭化水素酸など）および有機酸（例えば、トリフルオロ酢酸、メタンスルホン酸、トルエンスルホン酸など）の存在下で行なうことが好ましい。

反応は、通常、水、アルコール（例えば、メタノール、エタノールなど）、テトラヒドロフラン、ジオキサン、その他反応に悪影響を及ぼさない有機溶媒またはそれらの混合物などの慣用の溶媒中で行われる。

反応温度は特に限定されず、冷却ないし加熱下で反応は行われる。

この反応では、 R^3 がアシルアミノ基もしくは低級アルキル（アシル）アミノ基で置換されたアリール基である化合物[I-7]を原料化合物として使用する場合、 R^3 がアミノ基もしくは低級アルキルアミノ基で置換されたアリール基である化合物[I-8]が反応条件によって得られることがある。この場合もこの反応の範囲に含まれるものである。

適当なアジド化合物としては、アルカリ金属アジド（例えば、ナトリウムアジド、カリウムアジドなど）、アルカリ土類金属アジド（例えば、カルシウムアジドなど）、アジ化水素などが挙げられる。

反応は、通常、テトラヒドロフラン、ジオキサン、N,N-ジメチルホルムアミド、その他反応に悪影響を及ぼさない有機溶媒などの慣用の溶媒中で行われる。

反応温度は特に限定されず、加温ないし加熱下で反応は行われる。

製造法22

化合物[I-12]は下記の方法によって製造することができる。

すなわち、1) 化合物[V]またはその塩をまず亜硝酸化合物と反応させて、次いで2) 得られた生成物をハロゲン化第一銅と反応させる。

化合物[V]の塩の適当な例としては、化合物[I]で示したものと同じものが挙げられる。

適当な亜硝酸化合物としては亜硝酸アルカリ金

製造法20

化合物[I-10]またはその塩は化合物[I-9]またはその塩を脱アシル化反応に付すことによって製造することができる。

この反応は、製造法19と実質的に同様に行われる。この反応の反応様式および反応条件（例えば、溶媒、反応温度など）も製造法19に示した通りでよい。

この反応では、 R^1 がアシルアミノ基もしくは低級アルキル（アシル）アミノ基で置換されたアリール基である化合物[I-9]を原料化合物として用いる場合、 R^1 がアミノ基もしくは低級アルキルアミノ基で置換されたアリール基である化合物[I-10]が反応条件によって得られることがある。この場合もこの反応の範囲に含まれるものである。

製造法21

化合物[I-11]またはその塩は化合物[I-n]またはその塩をアジド化合物と反応させることによって製造することができる。

塩（例えば、亜硝酸ナトリウム、亜硝酸カリウムなど）、亜硝酸アルキル（例えば、亜硝酸メーテルなど）などが挙げられる。

適当なハロゲン化第一銅としては、塩化第一銅、臭化第一銅などが挙げられる。

第一の工程において、反応は酸（例えば、硫酸など）の存在下で行なうことが好ましい。

反応は、通常、水、テトラヒドロフラン、ジオキサン、アセトニトリル、その他反応に悪影響を及ぼさない有機溶媒またはそれらの混合物などの溶媒中で行われる。

反応温度は特に限定されず、冷却ないし加温下で反応は行われる。

第二の工程において、反応はハロゲン化アルカリ金属（例えば、臭化ナトリウムなど）、および無機酸（例えば、臭化水素酸など）の存在下で行なうことが好ましい。

反応は、通常、水、テトラヒドロフラン、ジオキサン、その他反応に悪影響を及ぼさない有機溶媒などの溶媒中で行われる。

反応温度は特に限定されず、加温ないし加热下で反応は行われる。

製造法23

化合物[Ⅰa]またはその塩は化合物[Ⅰ-12]またはその塩をシアン化第一銅と反応させることにより製造することができる。

反応は、通常、ビリジン、キノリン、N,N-ジメチルホルムアミド、N-メチルピロリドン、その他反応に悪影響を及ぼさない有機溶媒などの慣用の溶媒中または溶媒を用いずに行われる。

反応温度は特に限定されず、加温ないし加热下で反応は行われる。

製造法24

化合物[Ⅰ-12]またはその塩は化合物[Ⅰ-13]またはその塩をハロゲン原子と反応させることにより製造することができる。

反応は、通常、ジクロロメタン、クロロホルム、四塩化炭素、その他反応に悪影響を及ぼさない有機溶媒などの慣用の溶媒中で行われる。

反応温度は特に限定されず、冷却ないし加温下

で反応は行われる。

製造法25

化合物[Ⅰa]またはその塩および／または化合物[Ⅰb]またはその塩は化合物[Ⅳ]またはその塩を化合物[Ⅲ]またはその塩と反応させることにより製造することができる。

化合物[Ⅲ]または[Ⅳ]の塩の適当なものとしては、化合物[Ⅰ]で示したものと同じものを例示することができる。

この反応は、製造法1と実質的に同様に行われる所以、この反応の反応様式および反応条件（例えば、溶媒、反応温度など）も製造法1に示した通りでよい。

前記方法で得られた化合物は、粉末化、再結晶、カラムクロマトグラフィー、再析出などの慣用の方法によって粗離・精製することができる。

目的化合物[Ⅰ]とその塩は強い抗炎症、鎮痛、抗血栓作用を有し、ヒトあるいは動物での炎症症状、種々の疼痛、膠原病、自己免疫疾患、種々の免疫疾患、血栓症の治療および／または予防に有

用であり、特に関節・筋肉の炎症と疼痛〔たとえば、慢性関節リウマチ、リウマチ性脊椎炎、骨関節炎、痛風性関節炎など〕、炎症性皮膚症状〔たとえば、日焼、湿疹など〕、炎症性眼症状〔たとえば、結膜炎など〕、炎症が関与する肺疾患〔たとえば、喘息、気管支炎、ハト飼育者病、塵夫病など〕、炎症を伴う消化器症状〔たとえば、アフタ性潰瘍、クローン病、萎縮性胃炎、変形性胃炎、潰瘍性大腸炎、小児脂肪便症、限局性回腸炎、過敏性腸症候群など〕、歯肉炎、術後または外傷後の炎症、疼痛、癰腫、発熱、炎症に伴う疼痛などの症状、特にリボキシゲナーゼ、シクロオキシゲナーゼ産物が因子であるもの、全身性エリテマトーデス、強皮症、多発性筋炎、結節性動脈周囲炎、リウマチ熱、シェーグレン症候群、ベーチェット病、甲状腺炎、I型糖尿病、ネフローゼ症候群、再生不良性貧血、重症筋無力症、ブドウ膜炎、接触性皮膚炎、乾癬、川崎病、サルコイドーシス、ホジキン病などの治療および／予防用剤として有用である。さらに、目的化合物は高血

糖または高脂血症が原因となる疾患、および循環器系疾患または脳血管疾患の治療薬および／または予防薬として有用であることが期待される。

目的化合物[Ⅰ]の有用性を説明するために化合物[Ⅰ]の薬理試験データを以下に示す。

[A] 抗炎症作用

ラットのアジュバント関節炎に対する作用：

(i) 試験方法：

1群10匹の雌性スプラグ・ドーリー系ラットを用いた。ヒト結核菌（青山B株）0.5mgを流動パラフィン0.05mlに懸滴し右後肢足に皮下注射した。マイコバクテリアアジュバントの注射によって局所の変性変化（一次病変）が生じ、約10日後に、注射をした足および注射をしなかった足の両方に二次病変が生じた。アジュバントの注射前後の足容積の差が関節炎の指標であった。薬物は1日目から1日1回、連続23日間経口投与した。

（以下余白）

(i) 試験結果:

| 試験化合物 (実施例番号) | 投与量 (mg/kg) | 二次病変(注射をしない方の足) 抑制率(%) |
|------------------|----------------|---------------------------|
| 6 | 10 | 95.6 |
| 11-3) | 10 | 100 |
| 15-6) | 3.2 | 94.3 |
| 17-1) | 3.2 | 80.6 |
| 24 | 3.2 | 87.4 |
| 33-2) | 3.2 | 87.1 |
| 36 | 3.2 | 84.2 |
| 37-2) | 3.2 | 81.7 |
| 45-8) | 3.2 | 80.8 |
| イプロフェン | 10 | 24.7 |

[B] 頭痛作用:

ラットでのビール酵母による炎症性疼痛過敏:

(i) 試験方法:

1群10匹の雄性スプーラー・ドーリー系ラットを用いた。0.5%メチルセルロースに懸濁した5%ビール酵母0.1mlを右後足に注射した。酵母を注射後3時間に足に加圧し、ラットが足をひっこめた時の圧力を読んで疼痛閾値を測定した。

酵母注射後2時間目に薬物を経口投与した。投与動物の疼痛閾値を対照動物と比較した。

(ii) 試験結果:

| 試験化合物 (実施例番号) | 投与量 (mg/kg) | 効力比 (対照=1.0) |
|------------------|----------------|-----------------|
| 6 | 32 | 1.34 |
| 11-3) | 32 | 1.35 |
| 24 | 10 | 1.44 |

[C] 抗リウマチ作用:

マウスにおけるコラーゲン惹起性関節炎に対する作用:

(i) 試験方法:

1群8匹の雄性DBA/1マウスを用いた。I型ウシコラーゲンを0.1M酢酸に可溶化し、プロイントの完全アジュバント(CFA)に乳化した。CFA中のI型コラーゲン0.2mgをマウスの尾根部に皮内投与した。21日後に同じ方法で誘発した。誘発後10日目から薬物を1日1回、3週間経口投与し、関節炎の肉眼的徵候を週1回観察した。関節炎指数を用いて徴症状を0~3に段階づけし、関節腫脹と紅斑(段階1)、目に見える関節障害(段階2)、検出しうる関節強直(段階3)とした。

(以下余白)

(ii) 試験結果:

| 試験化合物 (実施例番号) | 投与量 (mg/kg) | 関節炎指数 抑制率(%) |
|------------------|----------------|-----------------|
| 6 | 10 | 78.6 |
| 11-3) | 10 | 91.7 |
| 15-6) | 10 | 98.9 |
| 24 | 10 | 90.5 |
| 33-2) | 10 | 92.4 |
| 45-8) | 10 | 89.5 |

[D] 抗血栓作用:

コラーゲン誘発性血小板凝集に対する作用:

(i) 試験方法:

3×10^8 /mlの血小板を含む多血小板血漿(PRPP)

を人血から作った。PRPP 245μlに薬液* 5μlを加

え、37°Cで2分間攪拌した。この溶液に凝集誘発剤としてコラーゲン(0.5mg/ml)5mlを加えた。凝集計(NKK HEMA-TRACER 1)を用いて凝集を測定した。抑制剤(試験化合物)の活性をIC₅₀値、すなわち血小板凝集反応を50%抑制するに必要な投与量として表わした。

薬液…試験化合物をジメチルスルホキシドに溶解した。

(1) 試験結果：

| 試験化合物 (実施例番号) | IC ₅₀ (M) |
|------------------|------------------------|
| 6 | 5.3 × 10 ⁻⁶ |

[E] ウシⅢ型コラーゲンに対する遲延型過敏症(DTH)反応への作用

(1) 試験方法：

本試験には7匹の雄性DBA/1マウスを用いた。ヒト結核菌株H37Rv(和光純薬工業株式会社、大阪、日本)を含むプロイントの完全アジュ

バントに乳化したⅢ型コラーゲン125μgを尾根部に投与しマウスを感作した。2週間後にリン酸緩衝食塩液(PBS)中のⅢ型コラーゲン2.5mg/mlの0.04mlの誘発量を右後足の足底部に注射し、0.04mlのPBSを左後足に注射して対照とした。誘発後24時間に両後足の容積を容積計(室町HK-550)で測定した。

感作から休日を除いて連日、薬物を経口投与した。

データは各試験の溶媒対照と比較した抑制率(%)で表わした。

(1) 試験結果：

| 投与量 (mg/kg) | 0.32 | 1.0 | 3.2 |
|----------------|------|------|------|
| 6 | 53.4 | 61.5 | 74.3 |
| 15-2) | 55.4 | 70.9 | 69.6 |
| 24 | 46.9 | 66.9 | 75.7 |

治療目的に投与する場合、この発明の化合物[I]およびその塩の一つを有効成分として、これを医薬として許容される形体、例えば経口、非経口および外用に適した有機または無機の固形ないし液状賦形剤と配合した医薬組成物の形で投与する。これらの医薬組成物はカプセル剤、錠剤、糖衣錠、顆粒剤、吸入剤、坐剤、溶液、懸濁剤、乳剤などの形をとることができる。必要な場合、これらの製剤に助剤、安定剤、潤滑剤または乳化剤、緩衝剤、その他慣用の添加剤を加えることができる。

化合物[I]の投与量は、患者の年令、症状に応じて増減することができるが、平均一回量として約0.1mg、1mg、10mg、50mg、100mg、250mg、500mg、または1000mgが前記諸疾患の治療目的に有効な量と考えられる。一般に、一人当たり日量として0.1mg/個体ないし1000mg/個体を投与することができる。

下記の製造例および実施例によりこの発明をさらに詳細に説明する。

製造例1

4-(メチルチオ)アセトフェノン(1g)と水素化ナトリウム(60%、288mg)のN,N-ジメチルホルムアミド(7ml)中混合物を室温で30分間攪拌する。混合物を0°Cに冷却し、ショウ酸ジエチル(0.98ml)を滴下する。得られた混合物を室温で3時間攪拌し、水水に注ぎ、希塩酸で酸性とする。析出物を濾過し、水洗後、減圧乾燥して、エチル 4-[4-(メチルチオ)フェニル]-2,4-ジオキソブタノエート(1.6g)を淡褐色粉末として得る。

融点：91-97°C

IR(ストレート)：3420, 1735, 1620, 1595,

1515 cm⁻¹

NMR(DMSO-d₆, δ)：1.29(3H,t,J=7Hz), 2.54(3H,s), 4.25(2H,q,J=7Hz), 6.78(1H,s), 7.35(2H,d,J=8.5Hz), 7.91(2H,d,
J=8.5Hz)

Mass (m/z)：266(M⁺), 193

製造例1と同様にして下記の化合物(製造例2

特開平3-141261(27)

-1)から2-?)を得る。

製造例2

1) 1-[4-(メチルチオ)フェニル]-4,

4,4-トリフルオロブタン-1,3-ジオン

融点 : 79-83°C

IR (KBr) : 1590 (弱), 1490 cm⁻¹

NMR (DMSO-d₆, δ) : 2.57 (3H,s), 7.0 (1H,s),

7.42 (2H,d,J=8.6Hz), 8.06 (2H,d,

J=8.6Hz)

Mass (m/z) : 262 (M⁺)

2) エチル 4-[5-(メチルチオ)-2-テ
エニル]-2,4-ジオキソブタノエート

融点 : 33-45°C

IR (KBr) : 1730, 1620, 1560, 1510 cm⁻¹

NMR (CDCl₃, δ) : 1.42 (3H,t,J=7Hz), 2.64

(3H,s), 4.38 (2H,q,J=7Hz), 6.84 (1H,s),

6.95 (1H,d,J=6Hz), 7.27 (1H,s), 7.63

(1H,d,J=6Hz)

Mass (m/z) : 272 (M⁺)

3) エチル 4-[4-(ホルミルアミノ)フェ

s), 7.74 (2H,s)

6) 4-フルオロ-1-[4-(メチルチオ)
フェニル]ブタン-1,3-ジオン

融点 : 64-68°C

IR (KBr) : 1675, 1595, 1550 cm⁻¹

NMR (CDCl₃, δ) : 2.49 (3H,s), 4.33 (1H,s),

5.11 (1H,s), 6.38 (1H,d,J=3Hz), 7.17

(2H,d,J=9Hz), 7.74 (2H,d,J=9Hz)

7) 4,4-ジフルオロ-1-[4-(メチルチ
オ)フェニル]ブタン-1,3-ジオン

IR (KBr) : 1640, 1595 cm⁻¹

Mass (m/z) : 246 (M⁺)

製造例3

ジエチルシアノメチルホスホネート (5.3g)
のテトラヒドロフラン (10ml) 溶液を氷冷した水
素化ナトリウム (60%, 1.3g) とテトラヒドロ
フラン (40ml) の混合物に滴下する。混合物を5
°Cで15分間攪拌する。この混合物に4-(メチル
チオ)ベンズアルデヒド (5g) のテトラヒドロ
フラン (10ml) 溶液を5~10°Cで加える。混合

ニル]-2,4-ジオキソブタノエート

融点 : 171-174°C (分解)

IR (KBr) : 3300, 1730, 1700, 1600,

1525 cm⁻¹

Mass (m/z) : 263 (M⁺)

4) エチル 4-[4-アセチルフェニル]-2,
4-ジオキソブタノエート

融点 : 81-82°C

IR (KBr) : 1725, 1690, 1600 cm⁻¹

NMR (CDCl₃, δ) : 1.43 (3H,t,J=7Hz), 2.67
(3H,s), 4.42 (2H,q,J=7Hz), 7.11 (1H,s),
8.0-8.2 (4H,m), 16.13 (1H,s)

Mass (m/z) : 262 (M⁺)

5) エチル 4-[3,5-ジ(t-ブチル)-4
-ヒドロキシフェニル]-2,4-ジオキソブタ
ノエート

融点 : 128-131°C

IR (KBr) : 3300, 1730, 1630, 1595 cm⁻¹

NMR (DMSO-d₆, δ) : 1.35 (3H,t,J=7Hz), 1.43
(1H,s), 4.32 (2H,q,J=7Hz), 6.99 (1H,

を室温で5時間攪拌し、酢酸エチルで希釈後、水
洗する。有機層を乾燥し、減圧濃縮する。残渣を
少量のエタノールで洗浄し、乾燥して、3-[4
-(メチルチオ)フェニル]アクリロニトリル
(4.7g)を淡褐色結晶として得る。

IR (KBr) : 2220, 1615, 1590, 1490 cm⁻¹

NMR (DMSO-d₆, δ) : 2.61 (3H,s), 6.40 (1H,
d,J=18.7Hz), 7.2-7.7 (5H,m)

Mass (m/z) : 175 (M⁺)

製造例4

4-フルオロフェニルヒドラジン塩酸塩 (4
g) をナトリウム (1.13g) のエタノール (50
ml) 溶液に加え、混合物を1時間還流する。冷却
した混合物に3-[4-(メチルチオ)フェニル]
アクリロニトリル (4.3g) を加え、一夜還
流する。酢酸エチルと水を加え、有機層を分離
し、乾燥、濃縮する。油状残渣 (7.6g) をシリ
カゲル (76g) カラムクロマトグラフィーに付
し、トルエンと酢酸エチルの混合溶媒 (2:1)
で溶出して、4,5-ジヒドロ-1-(4-フル

特開平3-141261(28)

オロフェニル) - 5 - [4 - (メチルテオ) フェニル] ピラゾール - 3 - アミン (5 g) を淡褐色結晶として得る。

融点 : 100 - 110°C

Mass (m/z) : 301 (M⁺)

製造例 5

4,5 - ジヒドロ - 1 - (4 - フルオロフェニル) - 5 - [4 - (メチルテオ) フェニル] ピラゾール - 3 - アミン (1 g) と酸化マンガン (IV) (1.16 g) のジクロロメタン (100mL) 中混合物を室温で 2 時間攪拌する。不溶物を滤去し、滤液を濃縮乾固する。残渣 (1 g) をシリカゲル (16 g) カラムクロマトグラフィーに付し、クロロホルムと酢酸エチルの混合溶媒 (5 : 1) で溶出して、1 - (4 - フルオロフェニル) - 5 - [4 - (メチルテオ) フェニル] ピラゾール - 3 - アミン (0.64 g) を淡褐色粉末として得る。

IR (KBr) : 3400, 1600, 1585, 1515 cm⁻¹

NMR (DMSO-d₆, δ) : 2.46 (3H, s), 4.97 (2H, s), 5.62 (1H, s), 7.0 - 7.3 (8H, m)

ドロフラン (80mL) 溶液を加える。混合物を 40°C で 1 時間、還流下で 1 時間攪拌する。これに水とクロロホルムを加え、有機層を水洗し、乾燥後、減圧濃縮する。残渣をメタノールで洗浄して、1 - [4 - (メチルテオ) フェニル] - 3,3 - ビス (メチルテオ) - 2 - プロパン - 1 - オン (10.5 g) を結晶として得る。

融点 : 119 - 122°C

IR (KBr) : 1620, 1590, 1550, 1495 cm⁻¹

NMR (CDCl₃, δ) : 2.52 (3H, s), 2.53 (3H, s), 2.56 (3H, s), 6.74 (1H, s), 7.26 (2H, d, J=7Hz), 7.83 (2H, d, J=7Hz)

Mass (m/z) : 270 (M⁺)

製造例 8

エチル 4 - (4 - トリル) - 2,4 - ジオキソブタノエート (6.7 g) と 4 - フルオロフェニルヒドラン塩酸塩 (3.6 g) のジオキサン (35 mL) - エタノール (35mL) 中混合物を 5 時間還流する。混合物を滤過し、滤液を減圧濃縮する。油状残渣 (8 g) をシリカゲル (130 g) カラムク

Mass (m/z) : 299 (M⁺)

製造例 6

亜硝酸ナトリウム (3.6 g) の水 (18mL) 溶液を含塩水浴で冷却した 4 - フルオロ - 2 - ニトロアニリン (7 g) の濃塩酸 (45mL) 溶液に 30 分間かけて滴下する。混合物を 0 °C で 30 分間攪拌する。次いで混合物に塩化第一錫 2 水和物 (28.6 g) の濃塩酸 (24mL) 溶液を 5 °C 以下で 1 時間かけて滴下する。析出物を滤取し、エーテルで洗浄して、4 - フルオロ - 2 - ニトロフェニルヒドラン塩酸塩 (4.4 g) を結晶物として得る。

融点 : >260°C

Mass (m/z) : 171 (M⁺)

製造例 7

二硫化炭素 (4.6 g) のテトラヒドロフラン (60mL) 溶液を 4 - (メチルテオ) アセトフェノン (10 g) と 60% 水素化ナトリウム (4.8 g) のテトラヒドロフラン (100mL) 中混合物に室温で 1 時間かけて滴下する。混合物を 40°C で 2 時間攪拌し、これにヨードメタン (1.71 g) のテトラヒ

ドロマトグラフィーに付し、クロロホルムで溶出して、1 - (4 - フルオロフェニル) - 5 - (4 - トリル) ピラゾール - 3 - カルボン酸エチルエステル (2.7 g) を油状物として得る。

IR (薄膜) : 1720, 1610, 1510 cm⁻¹

NMR (CDCl₃, δ) : 1.42 (3H, t, J=7Hz), 2.31 (3H, s), 4.40 (2H, q, J=7Hz), 6.8 - 7.4 (9H, m)

製造例 8 と同様にして下記の化合物 (製造例 9 - 1) から 9 - 3)) を得る。

製造例 9

1) 1 - (4 - フルオロフェニル) - 5 - (4 - メトキシフェニル) ピラゾール - 3 - カルボン酸エチルエステル

融点 : 91 - 93°C

IR (KBr) : 1715, 1610, 1510 cm⁻¹

NMR (CDCl₃, δ) : 1.38 (3H, t, J=7Hz), 3.81 (3H, s), 4.45 (2H, q, J=7Hz), 6.8 - 7.4 (9H, m)

Mass (m/z) : 340 (M⁺)

2) 1,5-ビス(4-メトキシフェニル)ピラゾール-3-カルボン酸エチルエステル

IR (薄膜) : 1730, 1610, 1510 cm⁻¹

3) 5-(4-シアノフェニル)-1-(4-フルオロフェニル)ピラゾール-3-カルボン酸エチルエ斯特

融点 : 147-148°C

IR (KBr) : 2230, 1735, 1610, 1510 cm⁻¹

NMR (CDCl₃, δ) : 1.43 (3H, t, J=7Hz), 4.46 (2H, q, J=7Hz), 7.0-7.8 (9H, m)

Mass (m/z) : 356 (M⁺)

製造例10

1-(4-フルオロフェニル)-5-(4-トリル)ピラゾール-3-カルボン酸エチルエステル(2.7g)と水酸化カリウム(1.1g)のメタノール(40mL)中混合物を30分間還流する。溶媒を留去し、残渣を水に溶解し、酢酸エチルで洗浄する。水層を希塩酸で酸性とし、酢酸エチルで抽出する。抽出物を水洗し、乾燥、濃縮して、1-(4-フルオロフェニル)-5-(4-トリル)

ピラゾール-3-カルボン酸(2.1g)を結晶として得る。

融点 : 170-173°C

IR (KBr) : 2750, 2600, 1690, 1600, 1510 cm⁻¹

Mass (m/z) : 296 (M⁺)

実施例1

エチル 4-[4-(メチルテオ)フェニル]-2,4-ジオキソブクノエート(1g)と4-フルオロフェニルヒドラジン塩酸塩(0.67g)のエタノール(10mL)およびジオキサン(10mL)中混合物を5時間還流する。溶媒を留去し、残渣をクロロホルムに溶解し、水洗する。有機層を硫酸マグネシウムで乾燥後、濃縮する。残渣(1.6g)をシリカゲル(30g)カラムクロマトグラフィーに付し、トルエンと酢酸エチルの混合溶媒(20:1)で溶出して、1-(4-フルオロフェニル)-3-[4-(メチルテオ)フェニル]ピラゾール-5-カルボン酸エチルエ斯特(0.11g)を得る。

融点 : 100-104°C

IR (KBr) : 1730, 1600, 1515 cm⁻¹

NMR (CDCl₃, δ) : 1.29 (3H, t, J=7Hz), 2.51 (3H, s), 4.27 (2H, q, J=7Hz), 7.1-7.9 (9H, m)

Mass (m/z) : 356 (M⁺)

さらに、同じ溶媒で溶出した第二の画分を減圧濃縮して、1-(4-フルオロフェニル)-5-[4-(メチルテオ)フェニル]ピラゾール-3-カルボン酸エチルエ斯特(1.1g)を淡褐色の結晶として得る。

融点 : 100-102°C

IR (KBr) : 1710, 1600, 1510 cm⁻¹

NMR (CDCl₃, δ) : 1.42 (3H, t, J=7Hz), 2.48 (3H, s), 4.45 (2H, q, J=7Hz), 7.0-7.4 (9H, m)

Mass (m/z) : 356 (M⁺)

実施例2

1-(4-フルオロフェニル)-5-[4-(メチルテオ)フェニル]ピラゾール-3-カルボ

ン酸エチルエ斯特(0.95g)と30%過酸化水素溶液(0.79mL)の酢酸(9.5mL)溶液を70°Cで3時間攪拌する。混合物を氷水浴中で冷却し、析出物を濾過し、エタノールで洗浄して、1-(4-フルオロフェニル)-5-[4-(メチルスルホニル)フェニル]ピラゾール-3-カルボン酸エチルエ斯特(0.94g)を無色結晶として得る。

融点 : 210-212°C

IR (KBr) : 1715, 1600, 1515 cm⁻¹

NMR (DMSO-d₆, δ) : 1.32 (3H, t, J=7Hz), 3.26 (3H, s), 4.35 (2H, q, J=7Hz), 7.3-7.6 (7H, m), 7.92 (2H, d, J=8.6Hz)

Mass (m/z) : 356 (M⁺)

実施例3

1-(4-フルオロフェニル)-5-[4-(メチルスルホニル)フェニル]ピラゾール-3-カルボン酸エチルエ斯特(4.4g)と4N水酸化ナトリウム(5.7mL)のテトラヒドロフラン(20mL)、エタノール(10mL)およびジオキサン(20mL)中混合物を室温で一夜攪拌する。水(50

酸)を加え、混合物を塩酸で酸性とする。析出物を滤過し、水洗して、1-(4-フルオロフェニル)-5-[4-(メチルスルホニル)フェニル]ピラゾール-3-カルボン酸(4.1g)を無色結晶として得る。

融点：232-234°C

IR (KBr) : 1895, 1600, 1510 cm⁻¹

NMR (DMSO-d₆, δ) : 3.25 (3H.s), 7.2-7.6 (7H.m), 7.92 (2H.d, J=8.3Hz), 13.1 (1H.s)

Mass (m/z) : 360 (M⁺)

実施例4

1-(4-フルオロフェニル)-5-[4-(メチルスルホニル)フェニル]ピラゾール-3-カルボン酸(1.1g)と五塩化錫(0.67g)のトルエン(16ml)とテトラヒドロフラン(9ml)中混合物を室温で2時間攪拌する。不溶物を滤過し、滤液を濃縮して、1-(4-フルオロフェニル)-5-[4-(メチルスルホニル)フェニル]ピラゾール-3-カルボニルクロリド(1.37

g)を油状物として得る。

IR (薄膜) : 1780, 1605, 1510 cm⁻¹

28%メチルアミン水溶液(2ml)、水(5ml)およびテトラヒドロフラン(10ml)の混合物を上記酸塩化物に加える。混合物を一夜攪拌する。析出物を滤過し、滤液を酢酸エチルで抽出する。抽出物を水洗後、乾燥、濃縮する。残渣(0.21g)と析出物(0.83g)を合わせ、酢酸エチルとエタノールの混合物から再結晶して、1-(4-フルオロフェニル)-N-メチル-5-[4-(メチルスルホニル)フェニル]ピラゾール-3-カルボキサミド(1.0g)を無色結晶として得る。

融点：271-273°C

IR (KBr) : 3400, 1660, 1605, 1550, 1535,

1510 cm⁻¹

NMR (DMSO-d₆, δ) : 2.78 (3H.d, J=4.6Hz), 3.25 (3H.s), 7.16 (1H.s), 7.3-7.6 (6H.m), 7.91 (2H.d, J=8.3Hz), 8.35 (1H.q, J=4.6Hz)

Mass (m/z) : 373 (M⁺)

実施例4と同様にして下記の化合物(実施例5-1)から5-12)を得る。

実施例5

1) 1-(4-フルオロフェニル)-5-[4-(メチルスルホニル)フェニル]ピラゾール-3-カルボキサミド

融点：215-217°C

IR (KBr) : 3470, 3200, 1880, 1600, 1515 cm⁻¹

NMR (DMSO-d₆, δ) : 3.25 (3H.s), 7.16 (1H.s), 7.2-7.6 (7H.m), 7.77 (1H.s), 7.91 (2H.d, J=8.5Hz)

Mass (m/z) : 359 (M⁺), 341

2) 1-(4-フルオロフェニル)-N,N-ジメチル-3-[4-(メチルスルホニル)フェニル]ピラゾール-5-カルボキサミド

融点：192-193°C

IR (KBr) : 1640, 1605, 1510 cm⁻¹

NMR (DMSO-d₆, δ) : 2.95 (3H.s), 2.96 (3H.

s), 3.27 (3H.s), 7.3-8.3 (9H.m)

Mass (m/z) : 387 (M⁺)

3) 1-(4-フルオロフェニル)-3-[4-(メチルスルホニル)フェニル]ピラゾール-5-カルボキサミド

融点：270-271°C

IR (KBr) : 3380, 3200, 1670, 1625, 1605, 1510 cm⁻¹

NMR (DMSO-d₆, δ) : 3.26 (3H.s), 7.2-8.2 (11H.m)

Mass (m/z) : 359 (M⁺)

4) 5-[3,5-ジ(t-ブチル)-4-ヒドロキシフェニル]-1-(4-フルオロフェニル)ピラゾール-3-カルボキサミド

融点：247-249°C

IR (KBr) : 3650, 3500, 3350, 1660,

1510 cm⁻¹

NMR (DMSO-d₆, δ) : 1.26 (18H.s), 6.96 (3H.s), 7.2-7.7 (6H.m)

Mass (m/z) : 409 (M⁺)

- 5) N - フェニル - 1 - (4 - フルオロフェニル) - 5 - [4 - (メチルチオ) フェニル] ピラゾール - 3 - カルボキサミド
融点 : 200 - 205°C (分解)
IR (スグ ~ 4) : 3400, 1680, 1695, 1530,
1510 cm^{-1}
NMR (DMSO-d₆, δ) : 2.46 (3H, s), 7.0-7.6
(12H, m), 7.83 (2H, d, J=8Hz), 10.10
(1H, s)
Mass (m/z) : 409 (M⁺)
- 6) 1 - (4 - フルオロフェニル) - 5 - [4 - (メチルチオ) フェニル] - 3 - (1 - ピロリジニルカルボニル) ピラゾール
融点 : 139 - 140°C
IR (スグ ~ 4) : 1615, 1515 cm^{-1}
NMR (CDCl₃, δ) : 1.8-2.1 (4H, m), 2.48
(3H, s), 3.70 (2H, t, J=6Hz), 3.98 (2H, t,
J=6Hz), 8.9-7.4 (9H, m)
Mass (m/z) : 381 (M⁺)
- 7) N - シクロプロピル - 1 - (4 - フルオロフェニル) - 5 - [4 - (メチルチオ) フェニル] ピラゾール - 3 - カルボキサミド
融点 : 147 - 148°C
IR (スグ ~ 4) : 3360, 1675, 1600, 1510 cm^{-1}
NMR (CDCl₃, δ) : 0.8-0.9 (4H, m), 2.48 (3H,
s), 2.8-3.0 (1H, m), 7.0-7.6 (9H, m)
Mass (m/z) : 367 (M⁺)
- 8) 1 - (4 - フルオロフェニル) - 3 - (4 - メチル - 1 - ピペラジニルカルボニル) - 5 - [4 - (メチルスルホニル) フェニル] ピラゾール
融点 : 170 - 173°C
IR (スグ ~ 4) : 1620, 1520, 1500 cm^{-1}
NMR (CDCl₃, δ) : 2.34 (3H, s), 2.4-2.6 (4H,
m), 3.08 (3H, s), 3.8-4.2 (4H, m), 6.9-
7.5 (7H, m), 7.91 (2H, d, J=8Hz)
Mass (m/z) : 442 (M⁺)
- 9) N - ヒドロキシ - N - メチル - 1 - (4 - フルオロフェニル) - 5 - [4 - (メチルスルホニル) フェニル] ピラゾール - 3 - カルボキサミド
融点 : 185 - 188°C (分解)
IR (スグ ~ 4) : 1680, 1605, 1510 cm^{-1}
NMR (CDCl₃, δ) : 3.09 (3H, s), 3.86 (3H, s),
7.0-7.5 (7H, m), 7.91 (2H, d, J=8Hz)
Mass (m/z) : 389 (M⁺)
- 10) N - { 1 - (4 - フルオロフェニル) - 5 - [4 - (メチルスルホニル) フェニル] - 3 - ピラゾリルカルボニル } グリシン
融点 : 258 - 260°C (分解)
IR (スグ ~ 4) : 3420, 1720, 1645, 1560,
1510 cm^{-1}
NMR (DMSO-d₆, δ) : 3.25 (3H, s), 3.89 (2H, d,
J=6Hz), 7.20 (1H, s), 7.3-7.8 (6H, m),
7.92 (2H, d, J=8Hz), 8.50 (1H, t, J=6Hz)
Mass (m/z) : 417 (M⁺)
- 11) N - メチル - 1 - [4 - (N - ホルミルメチルアミノ) フェニル] - 5 - [4 - (メチルスルホニル) フェニル] ピラゾール - 3 - カルボキサミド
IR (スグ ~ 4) : 3350, 1680, 1605, 1550,
1515 cm^{-1}
Mass (m/z) : 412 (M⁺)
- 12) N, N - ジメチル - 1 - [4 - (N - ホルミルメチルアミノ) フェニル] - 5 - [4 - (メチルスルホニル) フェニル] ピラゾール - 3 - カルボキサミド
Mass (m/z) : 426 (M⁺)
- 実験例 6
- 1 - (4 - フルオロフェニル) - 5 - [4 - (メチルスルホニル) フェニル] ピラゾール - 3 - カルボキサミド (2.7g) と塩化メタンスルホニル (3.6mm) のピリジン (25mL) 中混合物を 50 °C で 6 時間攪拌する。溶液を留去し、酢酸エチルと水を混浴に加える。析出物を濾過し、水および酢酸エチルで洗浄する。滤液を分離し、有機層を希塩酸で洗浄し、乾燥後、濃縮乾固する。残渣と先に得た析出物を合わせ、エタノールと酢酸エチルの混合物から再結晶して、1 - (4 - フルオロフェニル) - 5 - [4 - (メチルスルホニル)

フェニル]ピラゾール-3-カルボニトリル(2.4 g)を無色結晶としてる。

融点：194-196°C

IR (KBr) : 2240, 1600, 1515 cm⁻¹

NMR (DMSO-d₆, δ) : 3.25 (3H,s), 7.3-7.6 (7H,m), 7.95 (2H,d,J=6.7Hz)

Mass (m/z) : 341 (M⁺)

実施例3と同様にして下記の化合物(実施例7-1)から7-4)を得る。

実施例7

1) 1-(4-フルオロフェニル)-5-[4-(メチルテオ)フェニル]ピラゾール-3-カルボン酸

IR (KBr) : 3500, 1695, 1600, 1515 cm⁻¹

2) 1-(4-フルオロフェニル)-3-[4-(メチルスルホニル)フェニル]ピラゾール-3-カルボン酸

融点：259-260°C(分解)

IR (KBr) : 1705, 1605, 1515 cm⁻¹

NMR (DMSO-d₆, δ) : 3.26 (3H,s), 7.3-8.3

中混合物を1時間還流する。塩酸ジメチルアミン(1.04g)と炭酸カリウム(1.33g)を加え、混合物を3時間攪拌還流する。混合物を酢酸エチルで希釈し、水、炭酸水素ナトリウム水溶液、希塩酸、水で順次洗浄後、乾燥、濃縮して、1-(4-フルオロフェニル)-N,N-ジメチル-5-[4-(メチルテオ)フェニル]ピラゾール-3-カルボキサミド(2.6g)を淡褐色油状物として得る。

IR (薄膜) : 1620, 1510 cm⁻¹

実施例9

1-(4-フルオロフェニル)-N,N-ジメチル-5-[4-(メチルテオ)フェニル]ピラゾール-3-カルボキサミド(1g)とm-クロロ過安息香酸(1.8g)のジクロロメタン(17ml)中混合物を一夜室温で攪拌する。不溶物を滤過し、滤液を炭酸水素ナトリウム水溶液で洗浄し、乾燥後、濃縮乾固する。残留する油状物(1.4g)をシリカゲル(30g)カラムクロマトグラフィーに付し、クロロホルムとメタノールの

(9H,m)

Mass (m/z) : 360 (M⁺)

3) 5-[3,5-ジ(4-ブチル)-4-ヒドロキシフェニル]-1-(4-フルオロフェニル)ピラゾール-3-カルボン酸

融点：239-242°C

IR (KBr) : 3550, 1690, 1510 cm⁻¹

NMR (DMSO-d₆, δ) : 1.25 (18H,s), 6.96 (2H,s), 7.03 (1H,s), 7.25-7.45 (4H,m)

Mass (m/z) : 410 (M⁺), 395

4) 1-[4-(N-ホルミルメチルアミノ)フェニル]-5-[4-(メチルスルホニル)フェニル]ピラゾール-3-カルボン酸

IR (KBr) : 1720, 1665, 1605, 1520 cm⁻¹

Mass (m/z) : 399 (M⁺)

実施例8

1-(4-フルオロフェニル)-5-[4-(メチルテオ)フェニル]ピラゾール-3-カルボン酸(3g)と1,1'-カルボニルジイミダゾール(1.6g)のテトラヒドロフラン(30ml)

混合溶媒(20:1)で溶出する。得られた油状物(1.0g)をエーテルから結晶化して、N,N-ジメチル-1-(4-フルオロフェニル)-5-[4-(メチルスルホニル)フェニル]ピラゾール-3-カルボキサミド(0.69g)を無色結晶として得る。

融点：171-173°C

IR (KBr) : 1620, 1510 cm⁻¹

NMR (DMSO-d₆, δ) : 3.02 (3H,s), 3.25 (3H,s), 3.32 (3H,s), 7.08 (1H,s), 7.2-8.0 (8H,m)

Mass (m/z) : 387 (M⁺)

実施例10

1-(4-フルオロフェニル)-N,N-ジメチル-5-[4-(メチルテオ)フェニル]ピラゾール-3-カルボキサミド(1.6g)と水素化アルミニウムリチウム(0.34g)のエーテル(8.5ml)およびベンゼン(13ml)中混合物を2時間攪拌還流する。混合物に4N水酸化ナトリウム(10ml)を滴下し、次いで酢酸エチル(20ml)

特開平3-141261(33)

を加える。不溶物を濾過し、濾液を分離する。有機層を水洗し、乾燥、濃縮する。残渣(1.2g)をシリカゲル(30g)カラムクロマトグラフィーに付し、酢酸エチルとメタノールの混合溶媒(5:1)で溶出して、3-(N,N-ジメチルアミノメチル)-1-(4-フルオロフェニル)-5-[4-(メチルチオ)フェニル]ピラゾール(0.69g)を淡褐色油状物として得る。

IR(薄膜): 2820, 2770, 1600, 1560,

1510 cm⁻¹

Mass (m/z): 341 (M⁺), 298

実施例9と同様にして下記の化合物(実施例11-1)から11-3を得る。

実施例11

1) 3-(N,N-ジメチルアミノメチル)-1-(4-フルオロフェニル)-5-[4-(メチルスルホニル)フェニル]ピラゾール塩酸塩
融点: 157-160°C(分解)

IR(ストラク): 3350, 2580, 1600, 1510 cm⁻¹

NMR(DMSO-d₆, δ): 3.25 (3H,s), 3.54 (6H,

s), 4.99 (2H,s), 7.07 (1H,s), 7.2-8.0 (8H,m), 12.9 (1H,s)

Mass (m/z): 373 (M⁺), 330

2) 1-(4-フルオロフェニル)-3-[4-(メチルスルホニル)フェニル]ピラゾール-5-カルボン酸エチルエステル

融点: 203-205°C

IR(ストラク): 1725, 1605, 1515 cm⁻¹

NMR(DMSO-d₆, δ): 1.21 (3H,t,J=7Hz), 3.27 (3H,s), 4.23 (2H,q,J=7Hz), 7.3-8.3 (9H,m)

Mass (m/z): 388 (M⁺)

3) 1-(4-フルオロフェニル)-5-[4-(トリフルオロメチル)フェニル]ピラゾール

融点: 210-212°C

IR(ストラク): 3150, 1605, 1520, 1505 cm⁻¹
NMR(DMSO-d₆, δ): 3.26 (3H,s), 7.3-7.6 (7H,m), 7.96 (2H,d,J=8.3Hz)

Mass (m/z): 386 (M⁺)

実施例12

1-(4-フルオロフェニル)-5-[4-(メチルスルホニル)フェニル]ピラゾール-3-カルボン酸(8.6g)と塩化チオニル(30mL)のテトラヒドロフラン(60mL)中混合物を1時間還流後、減圧濃縮して、1-(4-フルオロフェニル)-5-[4-(メチルスルホニル)フェニル]ピラゾール-3-カルボニルクロリドを得る。

マロン酸ジエチル(3.46g)とエタノール(1.96mL)のエーテル(19.6mL)溶液をマグネシウム(518mg)、エタノール(0.785mL)および四塩化炭素(1.18mL)のエーテル(19.6mL)中攪拌混合物に窒素雰囲気下で滴下する。得られた混合物を室温で100分間攪拌し、25分間還流する。上記酸塩化物のテトラヒドロフラン(24mL)溶液をこの混合物に少量づつ加える。混合物を室温で85分間攪拌後、70分間還流する。反応混合物を10%硫酸(160mL)に注ぎ、酢酸エチルで抽出する。抽出物を水洗後、硫酸マグネシウムで乾燥する。溶液を減圧留去して、3-ビス(エトキシカルボニル)アセテル-1-(4-フルオロフェニル)-5-[4-(メチルスルホニル)フェニル]ピラゾールを得る。

二酸(3.9mL)、酢酸(23.6mL)および水(19.6mL)の混合物を3-ビス(エトキシカルボニル)アセテル-1-(4-フルオロフェニル)-5-[4-(メチルスルホニル)フェニル]ピラゾールに加える。混合物を5時間還流し、濃縮する。

残渣を酢酸エチルに溶解し、溶液を水洗後、乾燥、濃縮する。残渣をシリカゲル(150g)カラムクロマトグラフィーに付し、クロロホルムと酢酸エチルの混合溶媒(3:1)で溶出して、3-アセテル-1-(4-フルオロフェニル)-5-[4-(メチルスルホニル)フェニル]ピラゾール(4.2g)を淡褐色結晶として得る。

融点: 207-209°C

IR(ストラク): 1690, 1600, 1515 cm⁻¹

NMR(DMSO-d₆, δ): 2.57 (3H,s), 3.25 (3H,s), 7.2-8.0 (9H,m)

Mass (m/z): 368 (M⁺)

実施例13

3-アセチル-1-(4-フルオロフェニル)-5-[4-(メチルチオ)フェニル]ピラゾール(1.1g)、硝酸タリウム(Ⅲ)3水和物(1.6g)と過塩素酸(70%、3.3ml)のメタノール(16ml)およびジオキサン(8ml)中混合物を室温で一夜攪拌する。不溶物を通過し、滤液をクロロホルムで希釈し、水洗後、乾燥、濃縮する。残渣(1.6g)をシリカゲル(100g)カラムクロマトグラフィーに付し、トルエンと酢酸エチルの混合溶媒(2:1)で溶出して、1-(4-フルオロフェニル)-3-(メトキシアセチル)-5-[4-(メチルチオ)フェニル]ピラゾール(0.13g)を淡褐色結晶として得る。

融点：151-154°C

IR (KBr) : 1705, 1600, 1510 cm⁻¹NMR (DMSO-d₆, δ) : 3.25 (3H, s), 3.39 (3H, s), 4.81 (2H, s), 7.2-8.0 (9H, m)

実施例1と同様にして下記の化合物(実施例14-1)から14-26)を得る。

ルエステルIR (薄膜) : 1725, 1600, 1510 cm⁻¹NMR (CDCl₃, δ) : 1.39 (3H, t, J=7Hz), 2.42 (3H, s), 4.42 (2H, q, J=7Hz), 6.9-7.6 (9H, m)

4) 1-(2,4-ジフルオロフェニル)-5-[4-(メチルチオ)フェニル]ピラゾール-3-カルボン酸エチルエステル

IR (薄膜) : 1720, 1605, 1515 cm⁻¹NMR (CDCl₃, δ) : 1.40 (3H, t, J=7Hz), 2.42 (3H, s), 4.43 (2H, q, J=7Hz), 6.7-7.8 (8H, m)

5) 1-(3-フルオロフェニル)-5-[4-(メチルチオ)フェニル]ピラゾール-3-カルボン酸エチルエステル

IR (薄膜) : 1720, 1605, 1490 cm⁻¹NMR (CDCl₃, δ) : 1.42 (3H, t, J=7Hz), 2.44 (3H, s), 4.42 (2H, q, J=7Hz), 6.9-7.5 (9H, m)

6) 5-[4-(メチルチオ)フェニル]-1-

実施例14

1) 1-(4-フルオロフェニル)-5-[4-(メチルチオ)フェニル]-3-(トリフルオロメチル)ピラゾール

IR (薄膜) : 1605, 1515, 1500 cm⁻¹NMR (CDCl₃, δ) : 2.48 (3H, s), 6.72 (1H, s), 7.0-7.4 (8H, m)Mass (m/z) : 352 (M⁺)

2) 5-[4-(メチルチオ)フェニル]-1-(4-ピリジル)ピラゾール-3-カルボン酸エチルエステル塩酸塩

融点 : 181-186°C

IR (KBr) : 1720, 1630, 1600, 1510 cm⁻¹NMR (DMSO-d₆, δ) : 1.34 (3H, t, J=7Hz), 2.51 (3H, s), 4.37 (2H, q, J=7Hz), 7.21 (1H, s), 7.33 (4H, s), 7.72 (2H, d, J=5Hz), 8.85 (2H, d, J=5Hz)Mass (m/z) : 359 (M⁺)

3) 1-(2-フルオロフェニル)-5-[4-(メチルチオ)フェニル]-3-カルボン酸エチ

フェニルピラゾール-3-カルボン酸エチルエステルIR (薄膜) : 1705, 1600, 1560, 1500 cm⁻¹NMR (CDCl₃, δ) : 1.40 (3H, t, J=7Hz), 2.45 (3H, s), 4.42 (2H, q, J=7Hz), 6.9-7.5 (10H, m)

7) 1-(4-メトキシフェニル)-5-[4-(メチルチオ)フェニル]ピラゾール-3-カルボン酸エチルエステル

IR (薄膜) : 1720, 1605, 1510 cm⁻¹NMR (CDCl₃, δ) : 1.42 (3H, t, J=7Hz), 2.47 (3H, s), 3.86 (3H, s), 4.45 (2H, q, J=7Hz), 6.8-7.4 (9H, m)

8) 1-(4-メチルフェニル)-5-[4-(メチルチオ)フェニル]ピラゾール-3-カルボン酸エチルエステル

IR (薄膜) : 1720, 1605, 1520 cm⁻¹NMR (CDCl₃, δ) : 1.42 (3H, t, J=7Hz), 2.37 (3H, s), 2.47 (3H, s), 4.45 (2H, q, J=7Hz), 7.00 (1H, s), 7.0-7.4 (8H, m)

特開平3-141261(35)

9) 5 - [4 - (4 - フルオロフェニル) - 1 - [4 - (メチルチオ) フェニル] ピラゾール - 3 - カルボン酸エチルエステル

融点 : 95 - 96.5°C

IR (キャン - 4) : 1710, 1610, 1545, 1495 cm⁻¹

NMR (CDCl₃, δ) : 1.42 (3H, t, J=7Hz), 2.49 (3H, s), 4.45 (2H, q, J=7Hz), 6.9-7.3 (9H, m)

Mass (m/z) : 356 (M⁺)

10) 5 - [4 - (メチルチオ) フェニル] - 1 - (4 - ニトロフェニル) ピラゾール - 3 - カルボン酸エチルエステル

融点 : 157 - 159°C

IR (キャン - 4) : 1695, 1655, 1590, 1510 cm⁻¹

Mass (m/z) : 383 (M⁺)

11) 1 - (4 - フルオロフェニル) - 5 - [5 - (メチルチオ) - 2 - チエニル] ピラゾール - 3 - カルボン酸エチルエステル

IR (薄膜) : 1720, 1600, 1510 cm⁻¹

NMR (CDCl₃, δ) : 1.39 (3H, t, J=7Hz), 2.44 (9H, m)

Mass (m/z) : 361 (M⁺)

15) 5 - [4 - メトキシフェニル] - 1 - (4 - ニトロフェニル) ピラゾール - 3 - カルボン酸エチルエステル

融点 : 161 - 162°C

IR (キャン - 4) : 1710, 1615, 1595, 1525, 1500 cm⁻¹

Mass (m/z) : 387 (M⁺)

16) 5 - (4 - アセチルフェニル) - 1 - (4 - フルオロフェニル) ピラゾール - 3 - カルボン酸エチルエステル

融点 : 220 - 222°C

IR (キャン - 4) : 1710, 1610, 1510 cm⁻¹

Mass (m/z) : 352 (M⁺)

17) 5 - [3.5 - ジ (t - プチル) - 4 - ヒドロキシフェニル] - 1 - (4 - フルオロフェニル) ピラゾール - 3 - カルボン酸エチルエステル

融点 : 173 - 174°C

IR (キャン - 4) : 3550, 1730, 1605, 1510 cm⁻¹

(3H, s), 4.62 (2H, q, J=7Hz), 6.6-7.4 (7H, m)

12) 1 - (4 - フルオロフェニル) - 5 - [4 - (ホルミルアミノ) フェニル] ピラゾール - 3 - カルボン酸エチルエステル

融点 : 184 - 188°C

IR (キャン - 4) : 3300, 1730, 1720, 1690, 1600, 1510 cm⁻¹

Mass (m/z) : 353 (M⁺)

13) 5 - [5 - (メチルチオ) - 2 - チエニル] - 1 - (4 - ニトロフェニル) ピラゾール - 3 - カルボン酸エチルエステル

IR (薄膜) : 1725, 1600, 1525, 1500 cm⁻¹

14) 1 - (4 - ニトロフェニル) - 5 - (4 - トルリル) ピラゾール - 3 - カルボン酸エチルエルテル

融点 : 147 - 149°C

IR (キャン - 4) : 1715, 1595, 1525, 1500 cm⁻¹

NMR (CDCl₃, δ) : 1.43 (3H, t, J=7Hz), 2.39 (3H, s), 4.43 (2H, q, J=7Hz), 6.9-8.3

NMR (DMSO-d₆, δ) : 1.25 (18H, m), 1.31 (3H, t, J=8Hz), 4.32 (2H, q, J=8Hz), 6.96 (2H, s), 7.08 (1H, s), 7.2-7.5 (4H, m)

Mass (m/z) : 438 (M⁺)

18) 1 - (2,5 - ジフルオロフェニル) - 5 - [4 - (メチルチオ) フェニル] ピラゾール - 3 - カルボン酸エチルエステル

融点 : 81 - 84°C

IR (キャン - 4) : 1730, 1600, 1510 cm⁻¹

NMR (CDCl₃, δ) : 1.43 (3H, t, J=7Hz), 2.47 (3H, s), 4.46 (2H, q, J=7Hz), 7.0-7.4 (8H, m)

Mass (m/z) : 374 (M⁺)

19) 5 - [4 - (メチルチオ) フェニル] - 1 - (2 - ニトロフェニル) ピラゾール - 3 - カルボン酸エチルエステル

融点 : 155 - 157°C

IR (キャン - 4) : 1715, 1605, 1535 cm⁻¹

NMR (CDCl₃, δ) : 1.41 (8H, t, J=7Hz), 2.45 (3H, s), 4.44 (2H, q, J=7Hz), 7.0-8.1

特開平3-141261(37)

融点 : 194-195°C

IR (KBr) : 2250, 1685, 1500 cm⁻¹

NMR (DMSO-d₆, δ) : 3.27 (3H.s), 7.3-8.1
(7H.m), 8.70 (2H.d, J=8Hz)

Mass (m/z) : 324 (M⁺)

4) 5 - [4 - (メチルテオ)フェニル] - 1 -
(4 - ピリジル)ピラゾール - 3 - カルボニトリ
ル塩酸塩

融点 : 185-188°C

IR (KBr) : 2350, 2250, 2120, 2020, 1630,

1510 cm⁻¹

NMR (DMSO-d₆, δ) : 2.50 (3H.s), 7.1-7.6
(7H.m), 8.75 (2H.d, J=6Hz)

Mass (m/z) : 292 (M⁺)

5) 1 - (2 - フルオロフェニル) - 5 - [4 -
(メチルスルホニル)フェニル] ピラゾール - 3
- カルボニトリル

融点 : 147-148°C

IR (KBr) : 2250, 1600, 1500 cm⁻¹

NMR (CDCl₃, δ) : 3.07 (3H.s), 7.00 (1H.s),

7.0-8.0 (8H.m)

Mass (m/z) : 341 (M⁺)

6) 1 - (2,4 - ジフルオロフェニル) - 5 -
[4 - (メチルスルホニル)フェニル] ピラゾー
ル - 3 - カルボニトリル

融点 : 129-130°C

IR (KBr) : 2250, 1610, 1520 cm⁻¹

NMR (CDCl₃, δ) : 3.08 (3H.s), 6.8-8.0
(8H.m)

Mass (m/z) : 359 (M⁺)

7) 1 - (3 - フルオロフェニル) - 5 - [4 -
(メチルスルホニル)フェニル] ピラゾール - 3
- カルボニトリル

融点 : 167-168°C

IR (KBr) : 2250, 1600, 1495 cm⁻¹

NMR (DMSO-d₆, δ) : 3.26 (3H.s), 7.2-8.0
(9H.m)

Mass (m/z) : 341 (M⁺)

8) 5 - (4 - メチルスルホニル)フェニル] -

1 - フェニルピラゾール - 3 - カルボニトリル

融点 : 179-180°C

IR (KBr) : 2250, 1600, 1500 cm⁻¹

NMR (DMSO-d₆, δ) : 3.25 (3H.s), 7.3-8.0
(10H.m)

Mass (m/z) : 323 (M⁺)

9) 1 - (4 - メトキシフェニル) - 5 - [4 -
(メチルスルホニル)フェニル] ピラゾール - 3
- カルボニトリル

融点 : 153-154°C

IR (KBr) : 2250, 1600, 1515 cm⁻¹

NMR (DMSO-d₆, δ) : 3.25 (3H.s), 3.80 (3H.
s), 7.0-8.0 (9H.m)

Mass (m/z) : 353 (M⁺)

10) 1 - (4 - メチルフェニル) - 5 - [4 -
(メチルスルホニル)フェニル] ピラゾール - 3
- カルボニトリル

融点 : 210-211°C

IR (KBr) : 2250, 1600, 1515 cm⁻¹

NMR (CDCl₃, δ) : 2.41 (3H.s), 3.08 (3H.s),

6.96 (1H.s), 7.1-8.0 (8H.m)

11) 5 - (4 - フルオロフェニル) - 1 - [4 -
(メチルテオ)フェニル] ピラゾール - 3 - カル
ボニトリル

融点 : 82-83°C

IR (KBr) : 2250, 1610, 1545, 1500 cm⁻¹

Mass (m/z) : 309 (M⁺)

12) 5 - [4 - (メチルテオ)フェニル] - 1 -
(4 - ニトロフェニル)ピラゾール - 3 - カルボ
ニトリル

融点 : 165-166°C

IR (KBr) : 2250, 1600, 1520, 1480 cm⁻¹

Mass (m/z) : 336 (M⁺)

13) 1 - (4 - フルオロフェニル) - 5 - [5 -
(メチルテオ) - 2 - チエニル] ピラゾール - 3
- カルボニトリル

IR (薄膜) : 2250, 1600, 1510 cm⁻¹

14) 5 - [5 - (メチルテオ) - 2 - チエニル]
- 1 - (4 - ニトロフェニル)ピラゾール - 3 -

カルボニトリル

特開平3-141261(38)

- IR (薄膜) : 2250, 1600, 1525, 1500 cm^{-1}
- 15) 1 - (4 - フルオロフェニル) - 5 - [4 - (N - ホルミルメチルアミノ)フェニル]ビラゾール - 3 - カルボニトリル
融点 : 147 - 148°C
IR (エジ-4) : 2250, 1675, 1615, 1510 cm^{-1}
NMR (DMSO-d₆, δ) : 3.19 (3H, s), 7.2-7.7 (9H, m), 8.46 (1H, s)
Mass (m/z) : 320
- 16) 5 - [4 - (アセトアミド)フェニル] - 1 - (4 - フルオロフェニル)ビラゾール - 3 - カルボニトリル
融点 : 96 - 98°C
IR (エジ-4) : 3340, 2250, 1670, 1600, 1595, 1510 cm^{-1}
NMR (DMSO-d₆, δ) : 2.04 (3H, s), 7.1-7.6 (9H, m), 10.10 (1H, s)
Mass (m/z) : 320 (M⁺)
- 17) 1 - [4 - (N - ホルミルメチルアミノ)フェニル] - 5 - (4 - トリル)ビラゾール - 3
- 20) 1, 5 - ビス(4 - メトキシフェニル)ビラゾール - 3 - カルボニトリル
融点 : 79 - 80°C
IR (エジ-4) : 2250, 1610, 1515 cm^{-1}
NMR (CDCl₃, δ) : 3.81 (3H, s), 3.83 (3H, s), 6.7-7.3 (9H, m)
Mass (m/z) : 305 (M⁺)
- 21) 5 - (4 - シアノフェニル) - 1 - (4 - フルオロフェニル)ビラゾール - 3 - カルボニトリル
融点 : 154 - 156°C
IR (エジ-4) : 2250, 2230, 1615, 1510 cm^{-1}
NMR (CDCl₃, δ) : 6.96 (1H, s), 7.0-7.7 (8H, m)
Mass (m/z) : 288 (M⁺)
- 22) 5 - [3, 5 - ジ(t - ブチル) - 4 - ヒドロキシフェニル] - 1 - (4 - フルオロフェニル)ビラゾール - 3 - カルボニトリル
融点 : 189 - 190°C
IR (エジ-4) : 3600, 2250, 1600, 1500 cm^{-1}
- カルボニトリル
IR (薄膜) : 2250, 1680, 1610, 1515 cm^{-1}
NMR (CDCl₃, δ) : 2.38 (3H, s), 3.33 (3H, s), 6.8-7.4 (9H, m), 8.55 (1H, s)
18) 1 - (4 - フルオロフェニル) - 5 - (4 - メトキシフェニル)ビラゾール - 3 - カルボニトリル
融点 : 122 - 123°C
IR (エジ-4) : 2250, 1610, 1500 cm^{-1}
NMR (CDCl₃, δ) : 3.82 (3H, s), 6.8-7.6 (9H, m)
Mass (m/z) : 293 (M⁺)
19) 5 - (4 - メトキシフェニル) - 1 - (4 - ニトロフェニル)ビラゾール - 3 - カルボニトリル
融点 : 125 - 126°C
IR (エジ-4) : 2250, 1615, 1600, 1520, 1500 cm^{-1}
Mass (m/z) : 320 (M⁺)
- NMR (DMSO-d₆, δ) : 1.24 (18H, s), 6.96 (2H, s), 7.3-7.5 (6H, m)
Mass (m/z) : 391 (M⁺), 378
23) 1 - (2 - フルオロフェニル) - 5 - [4 - (メチルチオ)フェニル]ビラゾール - 3 - カルボニトリル
融点 : 76 - 77°C
IR (エジ-4) : 2250, 1600, 1505 cm^{-1}
NMR (CDCl₃, δ) : 2.46 (3H, s), 6.87 (1H, s), 7.0-7.6 (8H, m)
Mass (m/z) : 309 (M⁺)
24) 1 - (2, 4 - ジフルオロフェニル) - 5 - [4 - (メチルチオ)フェニル]ビラゾール - 3 - カルボニトリル
融点 : 74 - 75°C
IR (エジ-4) : 2250, 1600, 1520 cm^{-1}
NMR (CDCl₃, δ) : 2.47 (3H, s), 6.8-7.6 (8H, m)
Mass (m/z) : 327 (M⁺)
25) 1 - (2, 5 - ジフルオロフェニル) - 5 -

特開平3-141261(39)

- [4 - (メチルテオ)フェニル] ピラゾール - 3 - カルボニトリル
 IR (薄膜) : 2250, 1625, 1600, 1510 cm^{-1}
 NMR (CDCl_3, δ) : 2.45 (3H.s), 6.88 (1H.s),
 7.0-7.6 (8H.m)
 Mass (m/z) : 325 (M^+)
 (以下余白)
- 融点 : 124-125°C
 IR (KBr) : 2250, 1600 cm^{-1}
- 26) 1 - [4 - (N - ホルミルメチルアミノ) フェニル] - 5 - [4 - (メチルテオ)フェニル] ピラゾール - 3 - カルボニトリル
 融点 : 132-134°C
 IR (KBr) : 2250, 1670, 1600, 1515 cm^{-1}
 Mass (m/z) : 348 (M^+)
- 27) 5 - [4 - (メチルテオ)フェニル] - 1 - (2 - ニトロフェニル) ピラゾール - 3 - カルボニトリル
 IR (薄膜) : 2250, 1605, 1535 cm^{-1}
- 28) 1 - (4 - フルオロ - 2 - ニトロフェニル) - 5 - [4 - (メチルテオ)フェニル] ピラゾール - 3 - カルボニトリル
 IR (薄膜) : 2250, 1590, 1550, 1510 cm^{-1}
- 29) 1 - (2 - クロロフェニル) - 5 - [4 - (メチルテオ)フェニル] ピラゾール - 3 - カルボニトリル
 IR (薄膜) : 2250, 1515 cm^{-1}

実施例16

1 - (4 - フルオロフェニル) - 5 - [4 - (メチルテオ)フェニル] ピラゾール - 3 - アミン (3 g)、塩化第二銅 (1.6 g) および亜硝酸 t - プチル (1.14 g) のアセトニトリル (50ml) およびジオキサン (20ml) 中混合物を室温で4時間攪拌する。不溶物を遠過し、濾液に酢酸エチルと水を加える。有機層を分離し、希塩酸で洗浄後、乾燥、濃縮する。油状残渣 (3.8 g) をシリカゲル (40 g) カラムクロマトグラフィーに付し、トルエンと酢酸エチルの混合溶媒 (10: 1) で溶出して、1 - (4 - フルオロフェニル) - 5 - [4 - (メチルテオ)フェニル] ピラゾール (1.4 g) の褐色油状物を得る。

IR (薄膜) : 1600, 1510 cm^{-1}
 NMR (CDCl_3, δ) : 2.48 (3H.s), 6.48 (1H.d,
 $J=1.8\text{Hz}$), 6.9-7.4 (8H.m), 7.70 (1H.d,
 $J=1.8\text{Hz}$)
 Mass (m/z) : 284 (M^+)

実施例2と同様にして下記の化合物 (実施例17)

-1)から17-30))を得る。

実施例17

- 1) 1 - (4 - フルオロフェニル) - 5 - [4 - (メチルスルホニル)フェニル] ピラゾール
 融点 : 110-112°C
 IR (KBr) : 1600, 1515 cm^{-1}
 NMR ($\text{DMSO}-d_6, \delta$) : 3.25 (3H.s), 6.83 (1H.d,
 $J=1.0\text{Hz}$), 7.2-8.0 (9H.m)
 Mass (m/z) : 318 (M^+)
- 2) 1 - (4 - フルオロフェニル) - 5 - [4 - (メチルスルホニル)フェニル] ピラゾール - 3 - カルボニトリル
 融点 : 197°C
 IR (KBr) : 2240, 1600, 1515 cm^{-1}
- 3) 5 - [4 - (メチルスルホニル)フェニル] - 1 - (4 - ピリジル) ピラゾール - 3 - カルボン酸エチルエステル
 融点 : 195-199°C
 IR (KBr) : 1715, 1585, 1500 cm^{-1}
 NMR ($\text{DMSO}-d_6, \delta$) : 1.33 (3H.t, $J=7\text{Hz}$), 3.28

特開平3-141261(40)

- (3H.s). 4.37 (2H.q,J=7Hz). 7.2-7.4 (3H.m), 7.62 (2H.d,J=8.5Hz). 7.97 (2H.d,J=8.5Hz). 8.68 (2H.br s)
Mass (m/z) : 371 (M⁺)
- 4) 1 - (2 - フルオロフェニル) - 5 - [4 - (メチルスルホニル)フェニル]ピラゾール - 3 - カルボン酸エチルエステル
融点 : 165 - 167°C
IR (Nujol) : 1720, 1600, 1500 cm⁻¹
NMR (CDCl₃, δ) : 1.43 (3H.t,J=7Hz), 3.06 (3H.s), 4.47 (2H.q,J=7Hz), 7.0-7.9 (9H.m)
Mass (m/z) : 388 (M⁺), 316
- 5) 1 - (2,4 - デフルオロフェニル) - 5 - [4 - (メチルスルホニル)フェニル]ピラゾール - 3 - カルボン酸エチルエステル
融点 : 184 - 185°C
IR (Nujol) : 1730, 1605, 1520 cm⁻¹
NMR (CDCl₃, δ) : 1.40 (3H.t,J=7Hz), 3.07 (3H.s), 4.47 (2H.q,J=7Hz), 6.8-8.0
- Mass (m/z) : 400 (M⁺)
- 9) 1 - (4 - メチルフェニル) - 5 - [4 - (メチルスルホニル)フェニル]ピラゾール - 3 - カルボン酸エチルエステル
融点 : 149 - 151°C
IR (Nujol) : 1720, 1600, 1520 cm⁻¹
Mass (m/z) : 384 (M⁺)
- 10) 5 - [4 - (メチルスルホニル)フェニル] - 1 - (4 - ニトロフェニル)ピラゾール - 3 - カルボニトリル
融点 : 199 - 200°C
IR (Nujol) : 2250, 1600, 1530, 1500 cm⁻¹
Mass (m/z) : 368 (M⁺)
- 11) 1 - (4 - フルオロフェニル) - 5 - [5 - (メチルスルホニル) - 2 - テニル]ピラゾール - 3 - カルボニトリル
融点 : 131 - 132°C
IR (Nujol) : 2250, 1510 cm⁻¹
NMR (DMSO-d₆, δ) : 3.35 (3H.s), 7.3-7.8
- Mass (m/z) : 406 (M⁺)
- 6) 1 - (3 - フルオロフェニル) - 5 - [4 - (メチルスルホニル)フェニル]ピラゾール - 3 - カルボン酸エチルエステル
融点 : 110 - 112°C
IR (Nujol) : 1720, 1605, 1490 cm⁻¹
NMR (CDCl₃, δ) : 1.43 (3H.t,J=7Hz), 3.09 (3H.s), 4.47 (2H.q,J=7Hz), 7.0-8.1 (1H.m)
Mass (m/z) : 388 (M⁺)
- 7) 5 - [4 - (メチルスルホニル)フェニル] - 1 - フェニルピラゾール - 3 - カルボン酸エチルエステル
IR (薄膜) : 1720, 1600, 1500 cm⁻¹
8) 1 - (4 - メトキシフェニル) - 5 - [4 - (メチルスルホニル)フェニル]ピラゾール - 3 - カルボン酸エチルエステル
融点 : 122 - 125°C
IR (Nujol) : 1715, 1610, 1590, 1515 cm⁻¹
- Mass (m/z) : 347 (M⁺)
- 12) 5 - [5 - (メチルスルホニル) - 2 - テニル] - 1 - (4 - ニトロフェニル)ピラゾール - 3 - カルボニトリル
融点 : 98 - 106°C
IR (Nujol) : 2250, 1615, 1595, 1530 cm⁻¹
Mass (m/z) : 374 (M⁺)
- 13) 1 - (2,5 - デフルオロフェニル) - 5 - [4 - (メチルスルホニル)フェニル]ピラゾール - 3 - カルボニトリル
融点 : 199 - 140°C
IR (Nujol) : 2250, 1620, 1605, 1505 cm⁻¹
NMR (DMSO-d₆, δ) : 3.26 (3H.s), 7.4-8.0 (8H.m)
Mass (m/z) : 359 (M⁺)
- 14) 1 - [4 - (N - ホルミルメチルアミノ)フェニル] - 5 - [4 - (メチルスルホニル)フェニル]ピラゾール - 3 - カルボニトリル
融点 : 170 - 173°C

特開平3-141261(41)

- IR (スジ- ν) : 2250, 1610, 1520 cm^{-1}
 NMR (DMSO-d₆, δ) : 3.23 (3H.s), 3.26 (3H.s), 7.4-8.0 (8H.m), 8.68 (1H.s)
 Mass (m/z) : 380 (M⁺)
- 15) 5 - [4 - (メチルスルホニル)フェニル] - 1 - (2 - ニトロフェニル)ピラゾール - 3 - カルボニトリル
 融点 : 123-125°C
 IR (スジ- ν) : 2250, 1605, 1535 cm^{-1}
 Mass (m/z) : 368 (M⁺)
- 16) 1 - (4 - フルオロ - 2 - ニトロフェニル) - 5 - [4 - (メチルスルホニル)フェニル] ピラゾール - 3 - カルボニトリル
 融点 : 191-193°C
 IR (スジ- ν) : 2250, 1600, 1545, 1510 cm^{-1}
 Mass (m/z) : 366 (M⁺)
- 17) 5 - [4 - (メチルスルホニル)フェニル] - 1 - (4 - ニトロフェニル) - 3 - (トリフルオロメチル)ピラゾール
 融点 : 163-164°C
- 20) 5 - [4 - (メチルスルホニル)フェニル] - 1 - [4 - ニトロフェニル] ピラゾール - 3 - カルボン酸エチルエステル
 融点 : 209-210°C
 IR (スジ- ν) : 1710, 1600, 1525 cm^{-1}
 NMR (DMSO-d₆, δ) : 1.93 (3H.t, J=7Hz), 3.26 (3H.s), 4.37 (2H.q, J=7Hz), 7.38 (1H.s), 7.5-8.4 (8H.m)
 Mass (m/z) : 416 (M⁺)
- 21) 3 - (フルオロメチル) - 1 - (4 - フルオロフェニル) - 5 - [4 - (メチルスルホニル)フェニル] ピラゾール
 融点 : 166-167°C
 IR (スジ- ν) : 1600, 1515 cm^{-1}
 NMR (DMSO-d₆, δ) : 3.25 (3H.s), 5.35 (1H.s), 5.59 (1H.s), 6.9-8.0 (8H.m)
 Mass (m/z) : 348
- 22) 酸 1 - (4 - フルオロフェニル) - 5 - [4 - (メチルスルホニル)フェニル] - 3 - ピラゾリルメチル
 IR (スジ- ν) : 1600, 1535 cm^{-1}
 Mass (m/z) : 411 (M⁺)
- 18) 3 - プロモ - 1 - (4 - フルオロフェニル) - 5 - [4 - (メチルスルホニル)フェニル] ピラゾール
 融点 : 185-186°C
 IR (スジ- ν) : 1600, 1515 cm^{-1}
 NMR (DMSO-d₆, δ) : 3.24 (3H.s), 7.03 (1H.s), 7.2-8.0 (8H.m)
 Mass (m/z) : 396, 394
- 19) N - シクロプロピル - 1 - (4 - フルオロフェニル) - 5 - [4 - (メチルスルホニル)フェニル] ピラゾール - 3 - カルボキサミド
 融点 : 185-186°C
 IR (スジ- ν) : 3350, 1860, 1605, 1545, 1535, 1510 cm^{-1}
 NMR (CDCl₃, δ) : 0.6-1.0 (4H.m), 2.8-3.0 (1H.m), 3.08 (3H.s), 7.0-7.5 (8H.m), 7.90 (2H.d, J=8Hz)
 Mass (m/z) : 399 (M⁺)
- 融点 : 102-103°C
 IR (スジ- ν) : 1740, 1720, 1600, 1515 cm^{-1}
 NMR (CDCl₃, δ) : 2.14 (3H.s), 3.07 (3H.s), 5.10 (2H.s), 6.86 (1H.s), 7.0-8.0 (8H.m)
 Mass (m/z) : 388 (M⁺), 345
- 23) 3 - (クロロメチル) - 1 - (4 - フルオロフェニル) - 5 - [4 - (メチルスルホニル)フェニル] ピラゾール
 融点 : 155-156°C
 IR (スジ- ν) : 1600, 1515 cm^{-1}
 NMR (DMSO-d₆, δ) : 3.25 (3H.s), 4.82 (2H.s), 6.91 (1H.s), 7.2-8.0 (8H.m)
 Mass (m/z) : 364 (M⁺)
- 24) 3 - (フルオロメチル) - 5 - [4 - (メチルスルホニル)フェニル] - 1 - (4 - ニトロフェニル)ピラゾール
 融点 : 152-153°C
 IR (スジ- ν) : 1600, 1525 cm^{-1}
 Mass (m/z) : 375 (M⁺)

特開平3-141261(42)

25) 3 - (ジフルオロメチル) - 1 - [4 - (メチルアミノ)フェニル] - 5 - [4 - (メチルスルホニル)フェニル] ピラゾール

融点 : 175 - 176°C

IR (ヌクレル) : 3430, 1615, 1540 cm⁻¹

NMR (CDCl₃, δ) : 2.72 (3H.s), 3.07 (3H.s), 3.07 (1H.s), 6.5-8.1 (10H.m)

Mass (m/z) : 377 (M⁺)

26) 3 - (ジフルオロメチル) - 1 - (4 - フルオロフェニル) - 5 - [4 - (メチルスルホニル)フェニル] ピラゾール

融点 : 190 - 191°C

IR (ヌクレル) : 1600, 1515 cm⁻¹

NMR (CDCl₃, δ) : 3.08 (3H.s), 6.5-8.0 (10H.m)

Mass (m/z) : 366 (M⁺)

27) 4 - プロモ - 1 - (4 - フルオロフェニル) - 5 - [4 - (メチルスルホニル)フェニル] ピラゾール

融点 : 169 - 170°C

J=6Hz), 6.9-7.5 (7H.m), 7.87 (2H.d,

J=8Hz)

Mass (m/z) : 413 (M⁺)

30) 1 - (2 - クロロフェニル) - 5 - [4 - (メチルスルホニル)フェニル] ピラゾール - 3 - カルボニトリル

融点 : 151 - 152°C

IR (ヌクレル) : 2250, 1610, 1545, 1490 cm⁻¹

NMR (CDCl₃, δ) : 3.05 (3H.s), 7.02 (1H.s), 7.3-8.0 (8H.m)

Mass (m/z) : 375 (M⁺)

実施例18

1 - (4 - フルオロフェニル) - 5 - [4 - (メチルチオ)フェニル] ピラゾール - 3 - カルボン酸エチルエステル (3.6g) と水酸化カリウム (2g) のメタノール (50ml) 中混合物を30分間還流する。溶媒を留去する。残渣を水に溶解し、クロロホルムで洗浄する。水層を希塩酸で酸性とし、酢酸エチルで抽出する。抽出物を水洗し、硫酸マグネシウムで乾燥後、濃縮する。得ら

IR (ヌクレル) : 1600, 1510 cm⁻¹

NMR (CDCl₃, δ) : 3.10 (3H.s), 7.0-8.0 (9H.m)

Mass (m/z) : 396, 394

28) N - フェニル - 1 - (4 - フルオロフェニル) - 5 - [4 - (メチルスルホニル)フェニル] ピラゾール - 3 - カルボキサミド

融点 : 232 - 233°C

IR (ヌクレル) : 3350, 1680, 1595, 1535, 1505 cm⁻¹

NMR (DMSO-d₆, δ) : 3.26 (3H.s), 7.0-8.0 (14H.m), 10.28 (1H.s)

Mass (m/z) : 435

29) 1 - (4 - フルオロフェニル) - 5 - [4 - (メチルスルホニル)フェニル] - 3 - (1 - ピリジニルカルボニル) ピラゾール

融点 : 229 - 230°C

IR (ヌクレル) : 1615, 1515, 1500 cm⁻¹

NMR (CDCl₃, δ) : 1.77-2.07 (4H.m), 3.00 (3H.s), 3.67 (2H.t, J=6Hz), 3.97 (2H.t,

れた残渣をエタノールから再結晶して、1 - (4 - フルオロフェニル) - 5 - [4 - (メチルチオ)フェニル] ピラゾール - 3 - カルボン酸 (2g) を結晶として得る。

融点 : 199 - 200°C

IR (ヌクレル) : 3650, 3300, 2500, 1710, 1680, 1600, 1515 cm⁻¹

Mass (m/z) : 328 (M⁺)

実施例18と同様にして下記の化合物 (実施例19-1) から19-11)を得る。

実施例19

1) 5 - [4 - (メチルスルホニル)フェニル] - 1 - (4 - ピリジル) ピラゾール - 3 - カルボン酸

融点 : 270 - 271°C (分解)

IR (ヌクレル) : 1690, 1610, 1510 cm⁻¹

NMR (DMSO-d₆, δ) : 3.28 (3H.s), 7.2-8.0 (7H.m), 8.66 (2H, s), 13.25 (1H.s)

Mass (m/z) : 343 (M⁺)

2) 5 - [4 - (メチルチオ)フェニル] - 1 -

(4-ビリジル)ピラゾール-3-カルボン酸

融点 : 225-227°C

IR (エジ-4) : 3400, 2400, 1700, 1600,

 1510 cm^{-1} Mass (m/z) : 378 (M⁺)

3) 1-(2-フルオロフェニル)-5-[4-(メチルスルホニル)フェニル]ピラゾール-3-カルボン酸

融点 : 228-229°C (分解)

IR (エジ-4) : 2600, 1700, 1600, 1500 cm^{-1} NMR (DMSO-d₆, δ) : 3.25 (3H,s), 7.22 (1H,s), 7.3-8.0 (8H,m), 13.17 (1H,s)Mass (m/z) : 380 (M⁺)

4) 1-(2,4-ジフルオロフェニル)-5-[4-(メチルスルホニル)フェニル]ピラゾール-3-カルボン酸

融点 : 231-233°C (分解)

IR (エジ-4) : 2600, 1700, 1600, 1515 cm^{-1} NMR (DMSO-d₆, δ) : 3.25 (3H,s), 7.3-8.0 (8H,m), 13.20 (1H,s)

(メチルスルホニル)フェニル]ピラゾール-3-カルボン酸

融点 : 185-187°C

IR (エジ-4) : 2600, 1700, 1600, 1510 cm^{-1} Mass (m/z) : 358 (M⁺)

9) 5-[4-フルオロフェニル]-1-[4-(メチルチオ)フェニル]ピラゾール-3-カルボン酸

融点 : 176-178°C

IR (エジ-4) : 3500, 1880, 1810, 1545,

 1690 cm^{-1} Mass (m/z) : 328 (M⁺)

(以下余白)

Mass (m/z) : 378 (M⁺)

5) 1-(3-フルオロフェニル)-5-[4-(メチルスルホニル)フェニル]ピラゾール-3-カルボン酸

IR (エジ-4) : 2630, 1705, 1600, 1490 cm^{-1} NMR (DMSO-d₆, δ) : 3.26 (3H,s), 7.1-8.0 (9H,m)Mass (m/z) : 360 (M⁺)

6) 5-[4-(メチルスルホニル)フェニル]-1-フェニルピラゾール-3-カルボン酸

融点 : 203-205°C

IR (エジ-4) : 2625, 1700, 1600, 1495 cm^{-1} Mass (m/z) : 342 (M⁺)

7) 1-(4-メトキシフェニル)-5-[4-(メチルスルホニル)フェニル]ピラゾール-3-カルボン酸

融点 : 197-199°C

IR (エジ-4) : 1700, 1600, 1515 cm^{-1} Mass (m/z) : 372 (M⁺)

8) 1-(4-メチルフェニル)-5-[4-

10) 5-[4-(メチルチオ)フェニル]-1-(4-ニトロフェニル)ピラゾール-3-カルボン酸

融点 : 188-189°C

IR (エジ-4) : 1690, 1595, 1520 cm^{-1} Mass (m/z) : 355 (M⁺)

11) 1-(2,4-ジフルオロフェニル)-5-[4-(メチルチオ)フェニル]ピラゾール-3-カルボン酸

融点 : 188-190°C

IR (エジ-4) : 3300, 2600, 1705, 1680, 1600, 1620 cm^{-1} Mass (m/z) : 346 (M⁺)

実施例20

1-(4-メトキシフェニル)-5-[4-(メチルスルホニル)フェニル]ピラゾール-3-カルボン酸エチルエステル (2 g) と沃化水素酸 (57%, 5 mL) の酢酸 (10 mL) 中混合物を 5 時間還流する。反応混合物を濃縮し、残渣を亜硫酸水素ナトリウム水溶液で粉末化する。この粗製の

特開平3-141261(44)

粉末をシリカゲル(80g)カラムクロマトグラフィーに付し、クロロホルムとメタノールの混合物で溶出して、1-(4-ヒドロキシフェニル)-5-[4-(メチルスルホニル)フェニル]ピラゾール-3-カルボン酸(0.86g)を得る。

融点：233-236°C(分解)

IR(エジ-4)：3550, 3250, 1700, 1600,

1616 cm⁻¹

Mass(m/z)：358(M⁺)

実施例21

1-(4-フルオロフェニル)-5-[4-(メチルチオ)フェニル]ピラゾール-3-カルボン酸(13.5g)と塩化チオニル(10ml)のジクロロエタン(30ml)中混合物を1時間還流する。混合物を濃縮して、1-(4-フルオロフェニル)-5-[4-(メチルチオ)フェニル]ピラゾール-3-カルボニルクロリドを油状物として得る。

IR(薄膜)：1760, 1605, 1510 cm⁻¹

上記塩化物のテトラヒドロフラン(50ml)溶

液を28%アンモニア水とテトラヒドロフラン(50ml)の混合物に5~10°Cで滴下する。混合物を室温で1時間搅拌する。溶液を留去し、残渣を水で粉末化して、1-(4-フルオロフェニル)-5-[4-(メチルチオ)フェニル]ピラゾール-3-カルボキサミド(11.2g)を結晶として得る。

融点：180-181°C

IR(エジ-4)：3500, 3425, 1670, 1600,

1510 cm⁻¹

NMR(CDCl₃, δ)：2.48(3H,s), 5.70(1H,s), 6.87(1H,s), 7.0-7.4(9H,m)

Mass(m/z)：327(M⁺)

実施例21と同様にして下記の化合物(実施例22-1)から22-19)を得る。

実施例22

1) 5-[4-(メチルスルホニル)フェニル]-1-(4-ピリジル)ピラゾール-3-カルボキサミド

融点：286-288°C

IR(エジ-4)：3550, 3300, 3200, 1690, 1595, 1500 cm⁻¹

NMR(DMSO-d₆, δ)：3.28(3H,s), 7.18(1H,s), 7.3-8.0(8H,m), 8.66(2H,d,J=5Hz)

Mass(m/z)：342(M⁺)

2) 5-[4-(メチルチオ)フェニル]-1-(4-ピリジル)ピラゾール-3-カルボキサミド

融点：213-215°C

IR(エジ-4)：3380, 3150, 1680, 1595 cm⁻¹

3) 1-(2-フルオロフェニル)-5-[4-(メチルスルホニル)フェニル]ピラゾール-3-カルボキサミド

融点：198-199°C

IR(エジ-4)：3500, 3150, 1690, 1600,

1510 cm⁻¹

NMR(CDCl₃, δ)：3.06(3H,s), 5.68(1H,s), 6.86(1H,s), 7.1-7.9(9H,m)

Mass(m/z)：359(M⁺)

4) 1-(2,4-ジフルオロフェニル)-5-

[4-(メチルスルホニル)フェニル]ピラゾール-3-カルボキサミド

融点：213-214°C

IR(エジ-4)：3460, 3150, 1685, 1610,

1520 cm⁻¹

NMR(DMSO-d₆, δ)：3.25(3H,s), 7.23(1H,s), 7.3-8.0(7H,m)

Mass(m/z)：377(M⁺)

5) 1-(3-フルオロフェニル)-5-[4-(メチルスルホニル)フェニル]ピラゾール-3-カルボキサミド

融点：217-218°C

IR(エジ-4)：3460, 3220, 1880, 1600,

1490 cm⁻¹

NMR(DMSO-d₆, δ)：3.26(3H,s), 7.1-8.0(11H,m)

Mass(m/z)：359(M⁺)

6) 5-[4-(メチルスルホニル)フェニル]-1-フェニルピラゾール-3-カルボキサミド

融点：265-266°C

特開平3-141261(45)

IR (KBr) : 3475, 3200, 1680, 1600,
 1495 cm^{-1}

NMR (DMSO-d₆, δ) : 3.24 (3H.s), 7.16 (1H.
 s), 7.3-8.0 (11H.m)

Mass (m/z) : 341 (M⁺)

7) 1 - [4 - (4 - メトキシフェニル) - 5 - [4 -
 (メチルスルホニル)フェニル] ピラゾール - 3
 - カルボキサミド

融点 : 178-179°C

IR (KBr) : 3480, 3310, 3230, 1675,

$1590, 1515\text{ cm}^{-1}$

NMR (DMSO-d₆, δ) : 3.24 (3H.s), 3.79 (3H.
 s), 6.9-8.0 (11H.m)

Mass (m/z) : 371 (M⁺)

8) 1 - [4 - (4 - ヒドロキシフェニル) - 5 - [4 -
 (メチルスルホニル)フェニル] ピラゾール - 3
 - カルボキサミド

融点 : 269-271°C

IR (KBr) : 3550, 3460, 3200, 1680,
 $1600, 1520\text{ cm}^{-1}$

融点 : 192-194°C

IR (KBr) : 3480, 3150, 1890, 1610, 1595,
 1520 cm^{-1}

Mass (m/z) : 354 (M⁺)

12) 1 - [4 - フルオロフェニル) - 5 - (4 -
 トリル) ピラゾール - 3 - カルボキサミド

融点 : 183-186°C

IR (KBr) : 3500, 3350, 3300, 1685, 1610,
 1510 cm^{-1}

NMR (DMSO-d₆, δ) : 2.29 (3H.s), 6.8-7.5
 (9H.m), 7.68 (2H.s)

Mass (m/z) : 295 (M⁺)

13) 1 - [2,4 -ジフルオロフェニル) - 5 -
 [4 - (メチルテオ)フェニル] ピラゾール - 3
 - カルボキサミド

融点 : 171-173°C

IR (KBr) : 3440, 3200, 1665, 1600,
 1515 cm^{-1}

Mass (m/z) : 345 (M⁺)

Mass (m/z) : 357 (M⁺)

9) 1 - [4 - (4 - メチルフェニル) - 5 - [4 -
 (メチルスルホニル)フェニル] ピラゾール - 3
 - カルボキサミド

融点 : 125-130°C

IR (KBr) : 3470, 3200, 1680, 1600,
 1515 cm^{-1}

NMR (DMSO-d₆, δ) : 2.36 (3H.s), 3.24 (3H.
 s), 7.1-8.0 (11H.m)

Mass (m/z) : 355 (M⁺)

10) 5 - [4 - フルオロフェニル) - 1 - [4 -
 (メチルテオ)フェニル] ピラゾール - 3 - カル
 ボキサミド

融点 : 157-159°C

IR (KBr) : 3460, 3270, 1670, 1610, 1595,
 $1545, 1495\text{ cm}^{-1}$

Mass (m/z) : 327 (M⁺)

11) 6 - [4 - (メチルテオ)フェニル] - 1 -
 [4 - ニトロフェニル] ピラゾール - 3 - カルボ
 キサミド

実験例23

1 - [4 - ヒドロキシフェニル) - 5 - [4 -
 (メチルスルホニル)フェニル] ピラゾール - 3
 - カルボキサミド (1.3g) と塩化メタンスルホ
 ニル (2.5g) のピリジン (20ml) 中混合物を 50
 °C で 5 時間攪拌する。溶媒を留去し、希塩酸と酢
 酸エチルを残渣に加える。有機層を水洗し、乾
 燥、濃縮する。残渣をシリカゲル (20g) カラム
 クロマトグラフィーに付し、クロロホルムとメタ
 ノールの混合溶媒 (20: 1) で溶出して、5 -
 [4 - (メチルスルホニル)フェニル] - 1 -
 [4 - (メチルスルホニルオキシ)フェニル] ピ
 ラゾール - 3 - カルボニトリル (0.79g) を結晶
 として得る。

融点 : 195-196°C

IR (KBr) : 2250, 1600, 1510 cm^{-1}

NMR (DMSO-d₆, δ) : 3.10 (3H.s), 3.45 (3H.
 s), 7.4-8.0 (9H.m)

Mass (m/z) : 417 (M⁺)

実施例24

過ヨウ素酸ナトリウム(0.7g)の水(5ml)溶液を氷冷した1-(4-フルオロフェニル)-5-[4-(メチルチオ)フェニル]ピラゾール-3-カルボニトリル(0.6g)のメタノール(50ml)溶液に加える。得られた溶液を室温で8時間攪拌する。不溶物を滤去し、滤液を濃縮する。得られた残渣を酢酸エチルに溶解し、溶液を亜硫酸水素ナトリウム水溶液と水で洗浄する。有機層を乾燥し、濃縮して油状残留物(0.6g)を得る。残渣をシリカゲル(13g)カラムクロマトグラフィーに付し、クロロホルムとメタノールの混合溶媒(50:1)で溶出する。精製物をヘキサンとエタノールの混合物から結晶化して、1-(4-フルオロフェニル)-5-[4-(メチルスルフィニル)フェニル]ピラゾール-3-カルボニトリル(0.45g)を得る。

融点：104-105°C

IR(スペクトル)：2250, 1600, 1515 cm⁻¹NMR(CDCl₃, δ)：2.76(3H,s), 6.94(1H,s),

7.0-7.7(8H,m)

Mass(m/z)：325(M⁺), 310実施例25

5-(4-フルオロフェニル)-1-[4-(メチルチオ)フェニル]ピラゾール-3-カルボニトリル(0.75g)と30%過酸化水素溶液(1.4ml)の酢酸(10ml)中混合物を50°Cで4時間攪拌する。反応混合物を濃縮し、残渣をエタノールから再結晶して、5-(4-フルオロフェニル)-1-[4-(メチルスルホニル)フェニル]ピラゾール-3-カルボニトリル(0.66g)を結晶として得る。

融点：162-163°C

IR(スペクトル)：3140, 2250, 1610, 1595,

1500 cm⁻¹NMR(CDCl₃, δ)：3.09(3H,s), 6.89(1H,s),

7.0-8.0(8H,m)

Mass(m/z)：341(M⁺)実施例26

5-[4-(メチルスルホニル)フェニル]-

1-(4-ニトロフェニル)ピラゾール-3-カルボニトリル(1.1g)、鉄粉(1.1g)および塩化アンモニウム(0.11g)のエタノール(20ml)および水(7ml)中混合物を1時間還流する。溶液を留去し、残渣を濃縮し、水洗後、熱酢酸エチルに溶解する。溶液を濃縮し、滤液を濃縮する。得られた残渣を酢酸エチルから再結晶して、1-(4-アミノフェニル)-5-[4-(メチルスルホニル)フェニル]ピラゾール-3-カルボニトリル(0.83g)を得る。

融点：228-229°C

IR(スペクトル)：3480, 3400, 3150, 2250, 1645,

1605, 1520 cm⁻¹NMR(DMSO-d₆, δ)：3.25(3H,s), 5.57(2H,s), 6.5-8.0(9H,m)Mass(m/z)：338(M⁺)実施例27

1-(4-フルオロフェニル)-5-[4-(メチルスルホニル)フェニル]ピラゾール-3-アミン(0.7g)と無水酢酸(0.22ml)のジク

ロロメタン(15ml)中混合物を室温で3時間攪拌後、濃縮する。残渣をシリカゲル(15g)カラムクロマトグラフィーに付し、トルエンと酢酸エチルの混合溶媒(2:1)で溶出する。目的生成物(0.63g)をエタノールから再結晶して、N-[1-(4-フルオロフェニル)-5-[4-(メチルスルホニル)フェニル]-3-ピラゾリル]アセトアミド(0.52g)を淡褐色結晶として得る。

融点：203-205°C

IR(スペクトル)：3350, 1690, 1580, 1510 cm⁻¹NMR(DMSO-d₆, δ)：2.05(3H,s), 3.21(3H,s), 6.98(1H,s), 7.2-7.6(6H,m), 7.88

(2H,d,J=8Hz), 10.72(1H,s)

Mass(m/z)：373(M⁺), 331実施例28

クロロ醋酸メチル(0.163ml)のアセトニトリル(0.7ml)溶液を1-(4-フルオロフェニル)-5-[4-(メチルスルホニル)フェニル]ピラゾール-3-アミン(0.7g)とビリジ

特開平3-141261(47)

ン(0.171g)のアセトニトリル(6ml)-テトラヒドロフラン(7ml)攪拌溶液に-20°Cで滴下する。混合物を5°Cで1時間攪拌し、酢酸エチルで希釈後、水洗し、乾燥、濃縮する。残渣(0.9g)をクロロホルムとエタノールの混合物から再結晶して、N-(1-(4-フルオロフェニル)-5-[4-(メチルスルホニル)フェニル]-3-ピラゾリル)カルバミン酸メチル(0.51g)を淡褐色結晶として得る。

融点：225-227°C

IR (ヌメル) : 3320, 1730, 1585, 1510 cm⁻¹

NMR (DMSO-d₆, δ) : 3.16 (3H, s), 3.62 (3H, s), 6.73 (1H, s), 7.1-7.5 (6H, m), 7.84 (2H, d, J=8Hz), 10.22 (1H, s)

Mass (m/z) : 389 (M⁺), 357

実施例29

1-(4-フルオロフェニル)-5-[4-(メチルスルホニル)フェニル]ピラゾール-3-アミン(0.8g)と塩化メタンスルホニル(0.224ml)のピリジン(8ml)中混合物を室温で2時間

攪拌する。ピリジンを留去し、残渣を酢酸エチルに溶解し、水および希塩酸で洗浄後、乾燥、濃縮する。残留する油状物(1.1g)をシリカゲル(20g)カラムクロマトグラフィーに付し、トルエンと酢酸エチルの混合溶媒(2:1)で溶出する。生成物(0.74g)をエタノールから再結晶して、N-(1-(4-フルオロフェニル)-5-[4-(メチルスルホニル)フェニル]-3-ピラゾリル)メタンスルホンアミド(0.62g)を淡褐色結晶として得る。

融点：186-187°C

IR (ヌメル) : 3160, 1655, 1520 cm⁻¹

NMR (DMSO-d₆, δ) : 3.17 (3H, s), 3.24 (3H, s), 6.55 (1H, s), 7.2-7.6 (6H, m), 7.91 (2H, d, J=8.5Hz), 10.37 (1H, s)

Mass (m/z) : 409 (M⁺)

実施例30

1-(4-アミノフェニル)-5-[4-(メチルスルホニル)フェニル]ピラゾール-3-カルボニトリル(0.7g)と硫酸(1ml)のホルマ

リン(37%、5ml)中混合物を30分間還流する。クロロホルムを加え、混合物を水洗後、乾燥、濃縮する。残留する油状物をシリカゲルカラムクロマトグラフィーに付し、酢酸エチルとトルエンの混合溶媒(2:1)で溶出する。得られた生成物を酢酸エチルから再結晶して、1-[4-(ジメチルアミノ)フェニル]-5-[4-(メチルスルホニル)フェニル]ピラゾール-3-カルボニトリル(0.46g)を結晶として得る。

融点：171-172°C

IR (ヌメル) : 2240, 1810, 1530 cm⁻¹

Mass (m/z) : 366 (M⁺)

実施例31

1-(4-アミノフェニル)-5-[4-(メチルスルホニル)フェニル]ピラゾール-3-カルボニトリル(1g)、沃化メチル(0.42g)および炭酸カリウム(0.8g)のN,N-ジメチルホルムアミド(10ml)中混合物を室温で1時間攪拌する。混合物を水に注ぎ、酢酸エチルで抽出する。抽出物を水洗し、乾燥、濃縮する。残渣

(1.2g)をシリカゲル(20g)カラムクロマトグラフィーに付し、クロロホルムで溶出して、1-[4-(ジメチルアミノ)フェニル]-5-[4-(メチルスルホニル)フェニル]ピラゾール-3-カルボニトリル(0.31g)を結晶として得る。

融点：166-168°C

IR (ヌメル) : 3450, 2240, 1810, 1530 cm⁻¹

NMR (DMSO-d₆, δ) : 2.51 (3H, d, J=5Hz), 3.25 (3H, s), 6.17 (1H, q, J=5Hz), 6.5-8.0 (9H, m)

実施例10と同様にして下記の化合物(実施例32)を得る。

実施例32

1-(4-フルオロフェニル)-5-[4-(メチルチオ)フェニル]ピラゾール-3-イルメチルアミン

IR (薄膜) : 3400, 3300, 1600, 1500 cm⁻¹

NMR (CDCl₃, δ) : 1.85 (2H, s), 2.47 (3H, s), 3.06 (2H, s), 6.43 (1H, s), 7.0-7.4

特開平3-141261(48)

(8H.m)

Mass (m/z) : 319 (M⁺)

実施例24と同様にして下記の化合物(実施例33-1)から33-7))を得る。

実施例33

1) 1 - (2 - フルオロフェニル) - 5 - [4 - (メチルスルフィニル)フェニル]ピラゾール - 3 - カルボニトリル

融点 : 139 - 140°C

IR (KBr-k) : 2250, 1600, 1500 cm⁻¹

NMR (CDCl₃, δ) : 2.73 (3H.s), 6.96 (1H.s), 7.0-7.7 (8H.m)

Mass (m/z) : 325 (M⁺), 310

2) 1 - (2,4 - ジフルオロフェニル) - 5 - [4 - (メチルフィニル)フェニル]ピラゾール - 3 - カルボニトリル

融点 : 136 - 137°C

IR (KBr-k) : 2280, 1615, 1520 cm⁻¹

NMR (CDCl₃, δ) : 2.74 (3H.s), 6.8-7.7 (8H.m)

(8H.m)

3) 3 - (クロロメチル) - 1 - (4 - フルオロフェニル) - 5 - [4 - (メチルスルフィニル)フェニル]ピラゾール

融点 : 98 - 97°C

IR (KBr-k) : 1600, 1515 cm⁻¹

NMR (CDCl₃, δ) : 2.75 (3H.s), 4.70 (2H.s), 6.65 (1H.s), 7.0-7.7 (8H.m)

Mass (m/z) : 348 (M⁺)

4) 3 - (ジフルオロメチル) - 1 - (4 - フルオロフェニル) - 5 - [4 - (メチルスルフィニル)フェニル]ピラゾール

融点 : 165 - 166°C

IR (KBr-k) : 1600, 1515 cm⁻¹

NMR (CDCl₃, δ) : 2.75 (3H.s), 6.5-7.7 (10H.m)

Mass (m/z) : 350 (M⁺), 335

実施例26と同様にして下記の化合物(実施例34-1)から34-13))を得る。

実施例34

1) 1 - (4 - アミノフェニル) - 5 - [5 -

Mass (m/z) : 343 (M⁺), 328

3) 1 - [4 - (N - ホルミルメチルアミノ)フェニル] - 5 - [4 - (メチルスルフィニル)フェニル]ピラゾール - 3 - カルボニトリル

IR (薄膜) : 2250, 1680, 1610, 1515 cm⁻¹

4) 5 - [4 - (メチルスルフィニル)フェニル] - 1 - (4 - ニトロフェニル) - 3 - (トリフルオロメチル)ピラゾール

融点 : 167 - 168°C

IR (KBr-k) : 1600, 1530, 1495 cm⁻¹

Mass (m/z) : 395 (M⁺)

5) 3 - (フルオロメチル) - 1 - (4 - フルオロフェニル) - 5 - [4 - (メチルスルフィニル)フェニル]ピラゾール

融点 : 130 - 131°C

IR (KBr-k) : 1600, 1515 cm⁻¹

NMR (CDCl₃, δ) : 2.75 (3H.s), 5.38 (1H.s), 5.60 (1H.s), 6.60 (1H.s), 7.0-7.7 (8H.m)

Mass (m/z) : 332 (M⁺)

(メチルスルホニル) - 2 - チエニル]ピラゾール - 3 - カルボニトリル

融点 : 200 - 203°C

IR (KBr-k) : 3500, 3420, 2250, 1620, 1520 cm⁻¹

Mass (m/z) : 344 (M⁺)

2) 1 - (4 - アミノフェニル) - 5 - (4 - ト

リル)ピラゾール - 3 - カルボン酸エチルエステ

ル

融点 : 176 - 176°C

IR (KBr-k) : 3460, 3380, 1730, 1700, 1635, 1520 cm⁻¹

Mass (m/z) : 321 (M⁺)

3) 1 - (4 - アミノフェニル) - 1 - (4 - メ

トキシフェニル)ピラゾール - 3 - カルボニトリ

ル

融点 : 175 - 177°C

IR (KBr-k) : 3420, 3350, 2250, 1640, 1610, 1520 cm⁻¹

Mass (m/z) : 290 (M⁺)

特開平3-141261(49)

4) 1 - [4 - (4 - アミノフェニル) - 5 - [4 - (メチルテオ) フェニル] ピラゾール - 3 - カルボン酸エチルエステル

融点 : 153 - 155°C

IR (スペクトル) : 3450, 3350, 3230, 1715, 1635,

1610, 1520 cm⁻¹

Mass (m/z) : 353 (M⁺)

5) 1 - [2 - アミノフェニル) - 5 - [4 - (メチルスルホニル) フェニル] ピラゾール - 3 - カルボニトリル

融点 : 191 - 192°C

IR (スペクトル) : 3500, 3400, 2250, 1635, 1600,

1500 cm⁻¹

Mass (m/z) : 338 (M⁺)

6) 1 - [2 - アミノ - 4 - フルオロフェニル) - 5 - [4 - (メチルスルホニル) フェニル] ピラゾール - 3 - カルボニトリル

融点 : 206 - 208°C

IR (スペクトル) : 3500, 3400, 2250, 1630,

1510 cm⁻¹

Mass (m/z) : 386 (M⁺)

7) 1 - [4 - (4 - アミノフェニル) - 5 - [4 - (メチルテオ) フェニル] - 3 - (トリフルオロメチル) ピラゾール

融点 : 112 - 113°C

IR (スペクトル) : 3500, 3400, 1625, 1600, 1520, 1500 cm⁻¹

Mass (m/z) : 349 (M⁺)

8) 1 - [4 - (4 - アミノフェニル) - 5 - [4 - (メチルスルホニル) フェニル] - 3 - (トリフルオロメチル) ピラゾール

融点 : 250 - 251°C

IR (スペクトル) : 3500, 3400, 1640, 1600, 1520, 1500 cm⁻¹

Mass (m/z) : 381 (M⁺)

9) 1 - [4 - (4 - アミノフェニル) - 5 - [4 - (メチルスルフィニル) フェニル] - 3 - (トリフルオロメチル) ピラゾール

融点 : 213 - 214°C

IR (スペクトル) : 3500, 3380, 3260, 1645, 1610,

1525, 1505 cm⁻¹

Mass (m/z) : 365 (M⁺)

10) 1 - [4 - (4 - アミノフェニル) - 3 - (メチルスルホニル) - 5 - [4 - (メチルスルホニル) フェニル] ピラゾール

融点 : 208 - 210°C

IR (スペクトル) : 3500, 3400, 1635, 1605,

1520 cm⁻¹

Mass (m/z) : 391 (M⁺)

11) 1 - [4 - (4 - アミノフェニル) - 3 - (フルオロメチル) - 5 - [4 - (メチルスルホニル) フェニル] ピラゾール

融点 : 112 - 116°C

IR (スペクトル) : 3420, 3240, 1610, 1520 cm⁻¹

12) 1 - [4 - (4 - アミノフェニル) - 3 - (ジフルオロメチル) - 5 - [4 - (メチルテオ) フェニル] ピラゾール

IR (薄膜) : 3500, 3380, 1625, 1520 cm⁻¹

13) 1 - [4 - (4 - アミノフェニル) - 5 - [4 - (メチルスルホニル) フェニル] ピラゾール - 3

- カルボン酸エチルエステル

融点 : 245 - 247°C

IR (スペクトル) : 3450, 3350, 1740, 1645,

1605, 1520 cm⁻¹

NMR (DMSO-d₆, δ) : 1.32 (3H, t, J=7Hz), 3.24 (9H, s), 4.33 (2H, q, J=7Hz), 5.51 (2H, s), 6.5 - 8.0 (9H, m)

Mass (m/z) : 385 (M⁺)

実施例27と同様にして下記の化合物(実施例35-1)および35-2))を得る。

実施例35

1) 5 - [4 - (アセトアミド) フェニル] - 1 - (4 - フルオロフェニル) ピラゾール - 3 - カルボキサミド

融点 : 273 - 275°C

IR (スペクトル) : 3500, 3200, 1670, 1600, 1550, 1510 cm⁻¹

Mass (m/z) : 398 (M⁺)

2) 1 - [4 - (アセトアミド) フェニル] - 5 - [4 - (メチルスルホニル) フェニル] ピラ

ゾール-3-カルボニトリル

融点 : 208-207°C

IR (エジ-4) : 3270, 2250, 1690, 1670, 1605,
1555, 1515 cm⁻¹NMR (DMSO-d₆, δ) : 2.07 (3H.s), 3.25 (3H.
s), 7.3-8.0 (9H.m), 10.21 (1H.s)Mass (m/z) : 380 (M⁺), 338実施例29と同様にして下記の化合物(実施例
36)を得る。

実施例36

1-[4-(メチルスルホニルアミノ)フェニル]-
5-[4-(メチルスルホニル)フェニル]ピラゾール-3-カルボニトリル

融点 : 232-233°C

IR (エジ-4) : 3240, 2250, 1600, 1515 cm⁻¹NMR (DMSO-d₆, δ) : 3.09 (3H.s), 3.26 (3H.
s), 7.2-8.0 (9H.m), 10.17 (1H.s)Mass (m/z) : 416 (M⁺)

(以下余白)

実施例31と同様にして下記の化合物(実施例37
-1)から37-4)を得る。

実施例37

1-[4-(ジメチルアミノ)フェニル]-
5-[5-(メチルスルホニル)-2-チエニ
ル]ピラゾール-3-カルボニトリル

融点 : 168-169°C

IR (エジ-4) : 2250, 1610, 1525 cm⁻¹NMR (DMSO-d₆, δ) : 3.01 (6H.s), 3.33 (3H.
s), 6.7-7.8 (7H.m)Mass (m/z) : 372 (M⁺)2-[4-(エチルアミノ)フェニル]-5-[4-(メチルスルホニル)フェニル]ピラ
ゾール-3-カルボニトリル

融点 : 167-168°C

IR (エジ-4) : 3400, 2240, 1610, 1525 cm⁻¹NMR (CDCl₃, δ) : 1.28 (3H.t, J=7Hz), 3.07
(3H.s), 3.13 (2H.q, J=7Hz), 6.5-8.0
(9H.m)Mass (m/z) : 366 (M⁺), 3513-[4-(ジエチルアミノ)フェニル]-
5-[4-(メチルスルホニル)フェニル]ピラ
ゾール-3-カルボニトリル

融点 : 155-156°C

IR (エジ-4) : 2240, 1610, 1520 cm⁻¹NMR (CDCl₃, δ) : 1.18 (6H.t, J=7Hz), 3.07
(3H.s), 3.37 (4H.q, J=7Hz), 6.5-8.0
(9H.m)Mass (m/z) : 394 (M⁺), 3704-[フルオロメチル]-1-[4-(メチ
ルアミノ)フェニル]-5-[4-(メチルス
ルホニル)フェニル]ピラゾール

融点 : 151-153°C

IR (エジ-4) : 3425, 1615, 1595 cm⁻¹NMR (CDCl₃, δ) : 2.85 (3H.s), 3.06 (3H.s),
3.94 (1H.s), 5.36 (1H.s), 5.60 (1H.s),
6.5-8.0 (9H.m)Mass (m/z) : 359 (M⁺)

実施例38

1-[4-フルオロフェニル]-5-[5-

(メチルテオ)-2-チエニル]ピラゾール-3
-カルボン酸エチルエステル (2.1g) とナトリ
ウムメトキシド (895mg) のホルムアミド (10ml)
中混合物を100°Cで1時間攪拌する。反応混合物
に水を加え、析出物を集め、水洗後、減圧下に乾
燥して、1-[4-フルオロフェニル]-5-[5-(メチ
ルテオ)-2-チエニル]ピラゾール-3-カルボキサミド (1.6g) を結晶として
得る。

融点 : 132-140°C

IR (エジ-4) : 3500, 3300, 3200, 1700,
1665, 1600, 1510 cm⁻¹Mass (m/z) : 333 (M⁺)実施例38と同様にして下記の化合物(実施例39
-1)から39-16)を得る。

実施例39

5-[5-(メチルテオ)-2-チエニル]-
1-[4-ニトロフェニル]ピラゾール-3-
カルボキサミド

IR (エジ-4) : 3350, 3180, 1675, 1595,

| | |
|---|---|
| <p>1520 cm⁻¹</p> <p>2) 1 - (4 - フルオロフェニル) - 5 - [4 - (N - ホルミルメチルアミノ)フェニル]ビラゾール - 3 - カルボキサミド 融点 : 222 - 224°C IR (ストラク) : 3500, 3430, 3200, 1660, 1615.</p> <p>1510 cm⁻¹ Mass (m/z) : 338 (M⁺)</p> <p>3) 5 - (4 - アミノフェニル) - 1 - (4 - フルオロフェニル)ビラゾール - 3 - カルボキサミド 融点 : 195 - 199°C IR (ストラク) : 3500, 3360, 3200, 1675, 1630.</p> <p>1610, 1510 cm⁻¹ Mass (m/z) : 296 (M⁺)</p> <p>4) 1 - [4 - (N - ホルミルメチルアミノ)フェニル] - 5 - (4 - トリル)ビラゾール - 3 - カルボキサミド 融点 : 202 - 206°C IR (ストラク) : 3400, 3200, 1665, 1610.</p> | <p>1520 cm⁻¹ Mass (m/z) : 334 (M⁺)</p> <p>5) 1 - (4 - フルオロフェニル) - 5 - (4 - メトキシフェニル)ビラゾール - 3 - カルボキサミド 融点 : 136 - 142°C IR (ストラク) : 3500, 3350, 3200, 1705, 1690, 1665, 1610, 1510 cm⁻¹ Mass (m/z) : 311 (M⁺)</p> <p>6) 5 - (4 - メトキシフェニル) - 1 - (4 - ニトロフェニル)ビラゾール - 3 - カルボキサミド 融点 : 200 - 202°C IR (ストラク) : 3400, 3170, 1680, 1610, 1595.</p> <p>1520 cm⁻¹ Mass (m/z) : 338 (M⁺)</p> <p>7) 1, 5 - ピス (4 - メトキシフェニル)ビラゾール - 3 - カルボキサミド 融点 : 130 - 131°C IR (ストラク) : 3450, 3300, 3250, 1675, 1660.</p> |
| <p>1610, 1515 cm⁻¹ NMR (DMSO-d₆, δ) : 3.75 (3H, s), 3.78 (3H, s), 6.7-7.6 (11H, m) Mass (m/z) : 323 (M⁺)</p> <p>8) 5 - (4 - アセチルフェニル) - 1 - (4 - フルオロフェニル)ビラゾール - 3 - カルボキサミド 融点 : >300°C IR (ストラク) : 3600, 3420, 1675, 1600.</p> <p>1510 cm⁻¹</p> <p>9) 5 - (4 - シアノフェニル) - 1 - (4 - フルオロフェニル)ビラゾール - 3 - カルボキサミド 融点 : 181 - 185°C IR (ストラク) : 3500, 3350, 2240, 1660, 1600.</p> <p>1510 cm⁻¹ Mass (m/z) : 306 (M⁺)</p> <p>10) 1 - (2 - フルオロフェニル) - 5 - [4 - (メチルチオ)フェニル]ビラゾール - 3 - カルボキサミド</p> | <p>融点 : 140 - 146°C IR (ストラク) : 3400, 3300, 1670, 1600.</p> <p>1500 cm⁻¹ Mass (m/z) : 327 (M⁺)</p> <p>11) 1 - (2, 5 -ジフルオロフェニル) - 5 - [4 - (メチルチオ)フェニル]ビラゾール - 3 - カルボキサミド 融点 : 185 - 187°C IR (ストラク) : 3450, 3300, 3150, 1690, 1610.</p> <p>1510 cm⁻¹ NMR (DMSO-d₆, δ) : 2.46 (3H, s), 7.0-7.8 (10H, m) Mass (m/z) : 345 (M⁺)</p> <p>12) 1 - [4 - (N - ホルミルメチルアミノ)フェニル] - 5 - [4 - (メチルチオ)フェニル]ビラゾール - 3 - カルボキサミド 融点 : 183 - 189°C IR (ストラク) : 3350, 3200, 1670, 1655, 1605.</p> <p>1520 cm⁻¹ NMR (DMSO-d₆, δ) : 2.47 (3H, s), 3.23 (3H,</p> |
| | - 635 - |

特開平3-141261(52)

s), 6.9-7.7 (1H,m), 8.65 (1H,s)

Mass (m/z) : 366 (M⁺)

13) 1 - [4 - (メチルテオ)フェニル] - 1 -
(2 - ニトロフェニル)ピラゾール - 3 - カルボ
キサミド

融点 : 196-199°C (分解)

IR (ヌクレル) : 3500, 3160, 1690, 1610.

1530 cm⁻¹

Mass (m/z) : 354 (M⁺)

14) 1 - (4 - フルオロ - 2 - ニトロフェニル)
- 5 - [4 - (メチルテオ)フェニル] ピラゾー
ル - 3 - カルボキサミド

IR (ヌクレル) : 3430, 3200, 1670, 1590, 1540.

1510 cm⁻¹

15) 1 - [4 - (N - ホルミルメチルアミノ)フェニル] - 5 - [4 - (メチルスルホニル)フェニル] ピラゾール - 3 - カルボキサミド

融点 : 278-283°C (分解)

IR (ヌクレル) : 3350, 1685, 1600, 1520 cm⁻¹

Mass (m/z) : 398 (M⁺)

16) 1 - (2 - クロロフェニル) - 5 - [4 -
(メチルテオ)フェニル] ピラゾール - 3 - カル
ボキサミド

融点 : 195-201°C

IR (ヌクレル) : 3450, 3160, 1690, 1610.

1590 cm⁻¹

Mass (m/z) : 343 (M⁺)

実施例40

1 - (4 - アミノフェニル) - 5 - [5 - (メチルスルホニル) - 2 - テエニル] ピラゾール - 3 - カルボニトリル (1.1g) と硫酸 (5ml) の混合物を30分間還流する。混合物を濃縮し、残渣を水で粉末化して、1 - [4 - (ホルミルアミノ)フェニル] - 5 - [5 - (メチルスルホニル) - 2 - テエニル] ピラゾール - 3 - カルボニトリル (1.1g) を結晶として得る。

融点 : 182-188°C

IR (ヌクレル) : 3260, 2250, 1675, 1605.

1515 cm⁻¹

Mass (m/z) : 372 (M⁺)

実施例40と同様にして下記の化合物 (実施例41-1)から41-11)を得る。

実施例41

1) 1 - [4 - (ホルミルアミノ)フェニル] -
5 - (4 - トリル)ピラゾール - 3 - カルボン酸
エチルエステル

融点 : 201-203°C

IR (ヌクレル) : 3260, 1730, 1690, 1600.

1530 cm⁻¹

2) 1 - [4 - (ホルミルアミノ)フェニル] -
5 - (4 - メトキシフェニル)ピラゾール - 3 -
カルボニトリル

IR (薄膜) : 3300, 2250, 1690, 1610.

1515 cm⁻¹

3) 1 - [4 - (ホルミルアミノ)フェニル] -
5 - [4 - (メチルテオ)フェニル] ピラゾール
- 3 - カルボン酸エチルエステル

融点 : 190-192°C

IR (ヌクレル) : 3250, 1730, 1690, 1605.

1520 cm⁻¹

4) 1 - [4 - (ホルミルアミノ)フェニル] -
5 - [4 - (メチルスルホニル)フェニル] ピラ
ゾール - 3 - カルボニトリル

融点 : 195-197°C

IR (ヌクレル) : 3270, 2260, 1690, 1670, 1605.

1550, 1515 cm⁻¹

NMR (DMSO-d₆, δ) : 3.26 (3H,s), 7.2-8.0

(9H,m), 8.92 (1H,s), 10.48 (1H,s)

Mass (m/z) : 366 (M⁺)

5) 1 - [2 - (ホルミルアミノ)フェニル] -
5 - [4 - (メチルスルホニル)フェニル] ピラ
ゾール - 3 - カルボニトリル

融点 : 109-118°C

IR (ヌクレル) : 3330, 2250, 1700, 1600.

1520 cm⁻¹

Mass (m/z) : 366 (M⁺), 338

6) 1 - [4 - (ホルミルアミノ)フェニル] -
5 - [4 - (メチルテオ)フェニル] - 3 - (ト
リフルオロメチル)ピラゾール

融点 : 134-135°C

IR (スペクトラム) : 3370, 1700, 1605, 1530 cm⁻¹Mass (m/z) : 377 (M⁺)

7) 1 - [4 - (ホルミルアミノ) フェニル] - 5 - [4 - (メチルスルホニル) フェニル] - 3 - (トリフルオロメチル) ピラゾール

融点 : 163 - 166°C

IR (スペクトラム) : 3270, 1680, 1610, 1550, 1520,

1500 cm⁻¹Mass (m/z) : 409 (M⁺)

8) 1 - [4 - (ホルミルアミノ) フェニル] - 5 - [4 - (メチルスルフィニル) フェニル] - 3 - (トリフルオロメチル) ピラゾール

IR (薄膜) : 3270, 1680, 1610, 1525,

1500 cm⁻¹

9) 1 - [4 - (ホルミルアミノ) フェニル] - 3 - (メチルスルホニル) - 5 - [4 - (メチルスルホニル) フェニル] ピラゾール

融点 : 193 - 195°C

IR (スペクトラム) : 3380, 1700, 1670, 1605,

1535 cm⁻¹Mass (m/z) : 419 (M⁺)

10) 3 - (ジフルオロメチル) - 1 - [4 - (ホルミルアミノ) フェニル] - 5 - [4 - (メチルチオ) フェニル] ピラゾール

融点 : 127 - 131°C

IR (スペクトラム) : 3300, 1680, 1670, 1610, 1520 cm⁻¹Mass (m/z) : 389 (M⁺)

11) 1 - [4 - (ホルミルアミノ) フェニル] - 5 - [4 - (メチルスルホニル) フェニル] ピラゾール - 3 - カルボン酸エチルエステル

融点 : 214 - 216°C

IR (スペクトラム) : 3270, 1740, 1670, 1605, 1555, 1510 cm⁻¹Mass (m/z) : 413 (M⁺)実施例42

1 - [4 - (ホルミルアミノ) フェニル] - 5 - [3 - (メチルスルホニル) - 2 - テエニル] ピラゾール - 3 - カルボニトリル (1.1 g) の N, N - ジメチルホルムアミド (3 mL) 溶液を水素化

ナトリウム (60%、118mg) の N, N - ジメチルホルムアミド (2 mL) 中懸濁液に滴下する。混合物を 0 °C で 30 分間攪拌する。これにヨードメタン (0.84 g) の N, N - ジメチルホルムアミド (2 mL) 溶液を 0 °C で滴下する。得られた混合物を 0 °C で 1 時間攪拌し、氷冷した希塩酸に注ぎ、酢酸エチルで抽出する。抽出物を水洗し、硫酸マグネシウムで乾燥後、減圧濃縮する。残渣をエタノールから再結晶して、1 - [4 - (N - ホルミルメチルアミノ) フェニル] - 5 - [5 - (メチルスルホニル) - 2 - テエニル] ピラゾール - 3 - カルボニトリル (1 g) を結晶として得る。

融点 : 170 - 173°C

IR (スペクトラム) : 2250, 1675, 1600, 1520 cm⁻¹Mass (m/z) : 386 (M⁺)

実施例42と同様にして下記の化合物 (実施例43 -1) から 43-12) を得る。

実施例43

1) 1 - (4 - フルオロフェニル) - 5 - [4 - (N - ホルミルメチルアミノ) フェニル] ピラ

ゾール - 3 - カルボン酸エチルエステル

融点 : 118 - 120°C

IR (スペクトラム) : 1715, 1680, 1610, 1515 cm⁻¹NMR (CDCl₃, δ) : 1.43 (3H, t, J=7Hz), 3.32

(3H, s), 4.46 (2H, q, J=7Hz), 7.0 - 7.5

(9H, m), 8.65 (1H, s)

Mass (m/z) : 367 (M⁺)

2) 1 - [4 - (N - ホルミルメチルアミノ) フェニル] - 5 - [4 - トリル] ピラゾール - 3 - カルボン酸エチルエステル

IR (薄膜) : 1720, 1675, 1610, 1515 cm⁻¹NMR (CDCl₃, δ) : 1.39 (3H, t, J=7Hz), 2.32

(3H, s), 3.28 (3H, s), 4.42 (2H, q, J=7Hz),

6.0 - 7.5 (9H, m), 8.62 (1H, s)

3) 1 - [4 - (N - ホルミルメチルアミノ) フェニル] - 5 - [4 - (メトキシフェニル) ピラゾール - 3 - カルボニトリル

IR (薄膜) : 2250, 1680, 1610, 1515 cm⁻¹

4) 1 - [4 - (N - ホルミルメチルアミノ) フェニル] - 5 - [4 - (メチルチオ) フェニ

ル] ピラゾール-3-カルボン酸エチルエステル
IR (薄膜) : 1720, 1680, 1605, 1520 cm^{-1}
NMR (CDCl_3 , δ) : 1.42 (3H, t, $J=7\text{Hz}$), 2.47
(3H, s), 3.28 (3H, s), 4.42 (2H, q, $J=7\text{Hz}$),
6.9-7.4 (9H, m), 8.37 (1H, s)

5) 1-[4-(N-ホルミルメチルアミノ)フェニル]-5-[4-(メチルスルホニル)フェニル]ピラゾール-3-カルボニトリル
Mass (m/z) : 380 (M^+)

6) 1-[2-(N-ホルミルメチルアミノ)フェニル]-5-[4-(メチルスルホニル)フェニル]ピラゾール-3-カルボニトリル
融点 : 172-173°C
IR (Nujol) : 2250, 1670, 1600, 1500 cm^{-1}

Mass (m/z) : 380 (M^+), 352
7) 1-[4-(N-ホルミルメチルアミノ)フェニル]-5-[4-(メチルチオ)フェニル]-3-(トリフルオロメチル)ピラゾール
融点 : 142-144°C
IR (Nujol) : 1680, 1610, 1520, 1500 cm^{-1}

11) 3-(ジフルオロメチル)-1-[4-(N-ホルミルメチルアミノ)フェニル]-5-[4-(メチルチオ)フェニル]ピラゾール
融点 : 109-115°C
IR (Nujol) : 1680, 1605, 1520 cm^{-1}

Mass (m/z) : 373 (M^+)
12) 1-[4-(N-ホルミルメチルアミノ)フェニル]-5-[4-(メチルスルホニル)フェニル]ピラゾール-3-カルボン酸エチルエステル
IR (Nujol) : 1745, 1725, 1580, 1600,

1520 cm^{-1}
Mass (m/z) : 427 (M^+)

実施例44

1-[4-(N-ホルミルメチルアミノ)フェニル]-5-[5-(メチルスルホニル)フェニル]-2-(チエニル)ピラゾール-3-カルボニトリル (1g) と 10% 塩酸 (3ml) のメタノール (15ml) 中混合物を 60°C で 3 時間攪拌する。混合物を冷却後、遠心し、滤液を減圧濃縮する。残渣をエタ

Mass (m/z) : 391

8) 1-[4-(N-ホルミルメチルアミノ)フェニル]-5-[4-(メチルスルホニル)フェニル]-3-(トリフルオロメチル)ピラゾール
融点 : 118-120°C
IR (Nujol) : 1660, 1610, 1520, 1500 cm^{-1}

Mass (m/z) : 423 (M^+)

9) 1-[4-(N-ホルミルメチルアミノ)フェニル]-5-[4-(メチルスルフィニル)フェニル]-3-(トリフルオロメチル)ピラゾール
IR (薄膜) : 1675, 1610, 1520, 1500 cm^{-1}

10) 1-[4-(N-ホルミルメチルアミノ)フェニル]-3-(メチルスルホニル)-5-[4-(メチルスルホニル)フェニル]ピラゾール
融点 : 146-150°C
IR (Nujol) : 1675, 1605, 1520 cm^{-1}

Mass (m/z) : 433 (M^+)
ノールで洗浄して、1-[4-(メチルアミノ)フェニル]-5-[5-(メチルスルホニル)-2-(チエニル)ピラゾール-3-カルボニトリル塩酸塩 (0.89g) を結晶として得る。
融点 : 205-207°C
IR (Nujol) : 2800, 2450, 2250, 1510 cm^{-1}

NMR (DMSO-d_6 , δ) : 2.76 (3H, s), 3.33 (3H, s), 6.77 (2H, d, $J=8\text{Hz}$), 7.26 (2H, d, $J=8\text{Hz}$), 7.43 (1H, d, $J=3\text{Hz}$), 7.72 (1H, s), 7.78 (1H, d, $J=3\text{Hz}$)
Mass (m/z) : 358 (M^+)

実施例44と同様にして下記の化合物 (実施例45-1) から 45-14))を得る。

実施例45

1) 1-(4-フルオロフェニル)-5-[4-(メチルアミノ)フェニル]ピラゾール-3-カルボニトリル塩酸塩
融点 : 188-191°C
IR (Nujol) : 2650, 2450, 2250, 1510 cm^{-1}

NMR (DMSO-d_6 , δ) : 2.73 (3H, s), 6.8-7.5

特開平3-141261(56)

- (9H.m)
Mass (m/z) : 292 (M⁺)
- 2) 1 - [4 - (メチルアミノ)フェニル] - 5
- (4 - トトリル)ピラゾール - 3 - カルボニトリル塩酸塩
融点 : 199 - 201°C
IR (ヌクレオ) : 2800, 2450, 2250, 1610,
1520 cm⁻¹
NMR (DMSO-d₆, δ) : 2.20 (3H.s), 2.76 (3H.
s), 6.9-7.4 (9H.m), 7.62 (2H.s)
Mass (m/z) : 320 (M⁺)
- 3) 1 - [4 - (メチルアミノ)フェニル] - 5
- [4 - (メチルスルホニル)フェニル] ピラ
ゾール - 3 - カルボニトリル塩酸塩
融点 : 218 - 221°C
IR (ヌクレオ) : 3450, 2850, 2460, 2250, 1600,
1510 cm⁻¹
NMR (DMSO-d₆, δ) : 2.70 (3H.s), 3.26 (3H.
s), 6.46 (2H.s), 6.5-8.0 (9H.m)
Mass (m/z) : 352 (M⁺)
- ゾール - 3 - カルボニトリル
融点 : 192 - 193°C
IR (ヌクレオ) : 3450, 2250, 1610, 1520 cm⁻¹
NMR (DMSO-d₆, δ) : 2.66 (3H.d, J=5Hz), 3.22
(3H.s), 5.33 (1H.q, J=5Hz), 6.5-8.0
(9H.m)
Mass (m/z) : 352 (M⁺)
- 7) 1 - [4 - (メチルアミノ)フェニル] - 5
- [4 - (メチルチオ)フェニル] - 3 - (トリ
フルオロメチル)ピラゾール
融点 : 168 - 169°C
IR (ヌクレオ) : 3400, 1610, 1535, 1500 cm⁻¹
NMR (CDCl₃, δ) : 2.47 (3H.s), 2.84 (3H.s),
6.5-7.3 (9H.m)
Mass (m/z) : 363 (M⁺)
- 8) 1 - [4 - (メチルアミノ)フェニル] - 5
- [4 - (メチルスルホニル)フェニル] - 3 -
(トリフルオロメチル)ピラゾール塩酸塩
融点 : 200 - 202°C
IR (ヌクレオル) : 2725, 2600, 2450, 1600, 1520,
- 4) 1 - [4 - (メチルアミノ)フェニル] - 5
- [4 - (メチルチオ)フェニル] ピラゾール -
3 - カルボニトリル塩酸塩
融点 : 113 - 120°C
IR (ヌクレオ) : 3400, 2650, 2450, 2250, 1600,
1515 cm⁻¹
NMR (DMSO-d₆, δ) : 2.46 (3H.s), 2.74 (3H.
s), 6.57 (2H.s), 6.5-7.4 (9H.m)
Mass (m/z) : 320 (M⁺)
- 5) 1 - [4 - (メチルアミノ)フェニル] - 5
- [4 - (メチルスルホニル)フェニル] ピラ
ゾール - 3 - カルボニトリル塩酸塩
融点 : 175 - 177°C (分解)
IR (ヌクレオ) : 2630, 2450, 2250, 1600,
1515 cm⁻¹
NMR (DMSO-d₆, δ) : 2.74 (3H.s), 2.76 (3H.
s), 6.53 (2H.s), 6.7-7.8 (9H.m)
Mass (m/z) : 336 (M⁺), 310
- 6) 1 - [2 - (メチルアミノ)フェニル] - 5
- [4 - (メチルスルホニル)フェニル] ピラ
ゾール
1500 cm⁻¹
NMR (DMSO-d₆, δ) : 2.76 (3H.s), 3.26 (3H.
s), 6.8-8.0 (9H.m), 8.42 (2H.s)
Mass (m/z) : 395 (M⁺)
- 9) 1 - [4 - (メチルアミノ)フェニル] - 5
- [4 - (メチルスルホニル)フェニル] - 3
- (トリフルオロメチル)ピラゾール塩酸塩
融点 : 171 - 172°C
IR (ヌクレオ) : 2625, 2450, 1500 cm⁻¹
NMR (DMSO-d₆, δ) : 2.76 (6H.s), 6.8-7.8
(10H.m)
Mass (m/z) : 379 (M⁺)
- 10) 1 - [4 - (メチルアミノ)フェニル] - 3
- (メチルスルホニル) - 5 - [4 - (メチルス
ルホニル)フェニル] ピラゾール塩酸塩
融点 : 209 - 211°C
IR (ヌクレオ) : 2650, 2450, 1600, 1515 cm⁻¹
NMR (DMSO-d₆, δ) : 2.74 (3H.s), 3.26 (3H.
s), 3.35 (3H.s), 6.7-8.0 (9H.m)
Mass (m/z) : 405 (M⁺)

特開平3-141261(56)

- 11) 3-(ジフルオロメチル)-1-[4-(メチルアミノ)フェニル]-5-[4-(メチルチオ)フェニル]ピラゾール
融点 : 128-129°C
IR (KBr) : 3360, 1610, 1530 cm⁻¹
NMR (CDCl₃, δ) : 2.47 (3H.s), 2.84 (3H.s), 6.4-7.2 (10H.m)
Mass (m/z) : 365 (M⁺)
- 12) N-メチル-1-[4-(メチルアミノ)フェニル]-5-[4-(メチルスルホニル)フェニル]ピラゾール-3-カルボキサミド
融点 : 187-188°C
IR (KBr) : 3400, 1670, 1650, 1610, 1560, 1525 cm⁻¹
NMR (CDCl₃, δ) : 2.86 (3H.s), 2.92 (3H.d, J=5Hz), 3.06 (3H.s), 4.03 (1H.s), 6.5-8.0 (10H.m)
Mass (m/z) : 384 (M⁺)
- 13) N,N-ジメチル-1-[4-(メチルアミノ)フェニル]-5-[4-(メチルスルホニル)フェニル]ピラゾール-3-カルボン酸を得る。
融点 : 235-240°C (分解)
IR (KBr) : 3400, 1715, 1610, 1530 cm⁻¹
NMR (DMSO-d₆, δ) : 2.69 (3H.s), 3.24 (3H.s), 6.09 (1H.s), 6.55 (2H.d, J=9Hz), 7.05 (2H.d, J=9Hz), 7.17 (1H.s), 7.53 (2H.d, J=8Hz), 7.89 (2H.d, J=8Hz)
Mass (m/z) : 371 (M⁺)
- (以下余白)
- ル)フェニル]ピラゾール-3-カルボキサミド
融点 : 204-205°C
IR (KBr) : 3420, 1620, 1530 cm⁻¹
NMR (CDCl₃, δ) : 2.86 (3H.s), 3.07 (3H.s), 3.14 (3H.s), 3.44 (3H.s), 4.00 (1H.s), 6.4-8.0 (9H.m)
Mass (m/z) : 398 (M⁺)
- 14) 1-[4-(メチルアミノ)フェニル]-5-[4-(メチルスルホニル)フェニル]ピラゾール-3-カルボキサミド
融点 : 215-216°C
IR (KBr) : 3470, 3370, 3160, 1875, 1610, 1530 cm⁻¹
NMR (DMSO-d₆, δ) : 2.69 (3H.d, J=5Hz), 3.24 (3H.s), 6.07 (1H.q, J=5Hz), 6.55 (2H.d, J=9Hz), 7.0-8.0 (9H.m)
Mass (m/z) : 370 (M⁺)

実施例46

実施例44と同様にして得られた1-[4-(メチルアミノ)フェニル]-5-[4-(メチルスルホニル)フェニル]ピラゾール-3-カルボン酸を得る。

実施例47

1-(4-フルオロフェニル)-5-[4-(メチルスルホニル)フェニル]ピラゾール-3-カルボニトリル (1g)、塩化アンモニウム (0.25g) やびアジ化ナトリウム (0.24g) のN,N-ジメチルホルムアミド (10mL) の混合物を105°Cで10時間攪拌する。混合物を水水に注ぎ、析出物を集め、水洗後、エタノールとテトラヒドロフランの混合物から再結晶して、1-(4-フルオロフェニル)-5-[4-(メチルスルホニル)フェニル]ピラゾール-3-(5-テトラゾリル)ピラゾール (0.71g) を結晶として得る。

融点 : 278-279°C (分解)

IR (KBr) : 3150, 1655, 1620, 1600,

1510 cm⁻¹

NMR (DMSO-d₆, δ) : 3.27 (3H.s), 7.3-7.6 (7H.m), 7.95 (2H.d, J=8Hz)

Mass (m/z) : 384 (M⁺)

実施例47と同様にして下記の化合物 (実施例48-1) やび (48-2)) を得る。

実施例48

1) 1-(4-フルオロフェニル)-5-[4-(メチルチオ)フェニル]-3-(5-テトラゾリル)ピラゾール

融点 : 242-243°C (分解)

IR (ヌク-ル) : 1605, 1510 cm⁻¹

NMR (DMSO-d₆, δ) : 2.48 (3H, s), 7.1-7.6 (9H, s)

Mass (m/z) : 352 (M⁺)

2) 1-(4-フルオロフェニル)-5-[4-(メチルスルフィニル)フェニル]-3-(5-テトラゾリル)ピラゾール

融点 : 272-273°C (分解)

IR (ヌク-ル) : 1615, 1510 cm⁻¹

NMR (DMSO-d₆, δ) : 2.79 (3H, s), 7.3-7.8 (9H, m)

Mass (m/z) : 368 (M⁺)

実施例49

エチル 4-[4-(ホルミルアミノ)フェニル]-2,4-ジオキソブタノエート (6 g) と

ニル)-5-[4-(メチルチオ)フェニル]-3-ピラゾールアミン (1 g)、アセトニトリル (1 mL)、硫酸 (0.6 mL) および水 (1.6 mL) の混合物に加える。混合物を 0°C で 30 分間攪拌する。得られた混合物を臭化第一銅 (645 mg)、臭化ナトリウム (582 mg)、臭化水素酸 (1.7 mL) および水 (3 mL) の混合物に 80°C で少量づつ加える。混合物を 80°C で 30 分間攪拌し、トルエンで抽出する。抽出物を水洗し、乾燥後、減圧濃縮する。得られた残渣をシリカゲル (10 g) カラムクロマトグラフィーで精製して、3-プロモ-1-(4-フルオロフェニル)-5-[4-(メチルチオ)フェニル]ピラゾール (0.36 g) を結晶として得る。

融点 : 98-99°C

IR (ヌク-ル) : 1600, 1510, 1680 cm⁻¹

NMR (CDCl₃, δ) : 2.48 (3H, s), 6.49 (1H, s), 6.9-7.3 (8H, m)

Mass (m/z) : 364 (M⁺)

4-フルオロフェニルヒドラジン塩酸塩 (4.1 g)

の酢酸 (30 mL) 中混合物を 100°C で 2 時間攪拌する。混合物を濃縮し、残渣を 10% 塩酸 (10 mL) とメタノール (40 mL) で 60°C で 2 時間処理する。溶液を留去し、残渣を水に溶解する。得られた溶液を中性とし、酢酸エチルで抽出する。抽出物を水洗し、乾燥後、減圧濃縮する。残渣をエタノールで洗浄して、5-(4-アミノフェニル)-1-(4-フルオロフェニル)ピラゾール-3-カルボン酸エチルエステル (3.4 g) を結晶として得る。

融点 : 158-160°C

IR (ヌク-ル) : 3450, 3350, 3250, 1720, 1640, 1610, 1510 cm⁻¹

NMR (CDCl₃, δ) : 1.42 (3H, t, J=7Hz), 4.44 (2H, q, J=7Hz), 6.5-7.4 (9H, m)

Mass (m/z) : 325 (M⁺)

実施例50

亜硝酸ナトリウム (0.26 g) の水 (0.3 mL) 溶液を含塩水浴で冷却した 1-(4-フルオロフェニル)ヒドラジン塩酸塩 (4.1 g) 中混合物を 100°C で 2 時間攪拌する。混合物を濃縮し、残渣を 10% 塩酸 (10 mL) とメタノール (40 mL) で 60°C で 2 時間処理する。溶液を留去し、残渣を水に溶解する。得られた溶液を中性とし、酢酸エチルで抽出する。抽出物を水洗し、乾燥後、減圧濃縮する。残渣をエタノールで洗浄して、5-(4-アミノフェニル)-1-(4-フルオロフェニル)ピラゾール-3-カルボン酸エチルエステル (3.4 g) を結晶として得る。

実施例51

4-プロモ-1-(4-フルオロフェニル)-5-[4-(メチルチオ)フェニル]ピラゾール (1.9 g) とシアノ化第一銅 (0.7 g) の混合物を 200°C で 6 時間加熱する。混合物を酢酸エチルで抽出し、抽出物を減圧濃縮する。残渣 (0.95 g) をシリカゲル (20 g) カラムクロマトグラフィーに付し、クロロホルムで溶出して、1-(4-フルオロフェニル)-5-[4-(メチルチオ)フェニル]ピラゾール-4-カルボニトリル (0.95 g) を結晶として得る。

融点 : 122-123°C

IR (ヌク-ル) : 2230, 1600, 1505 cm⁻¹

NMR (CDCl₃, δ) : 2.50 (3H, s), 7.0-7.8 (8H, m), 8.00 (1H, s)

Mass (m/z) : 309 (M⁺)

実施例52

臭素 (0.9 g) のジクロロメタン (2 mL) 溶液を水冷した 1-(4-フルオロフェニル)-5-[4-(メチルチオ)フェニル]ピラゾール (1.9 g) 中混合物を 100°C で 2 時間攪拌する。混合物を濃縮し、残渣を 10% 塩酸 (10 mL) とメタノール (40 mL) で 60°C で 2 時間処理する。溶液を留去し、残渣を水に溶解する。得られた溶液を中性とし、酢酸エチルで抽出する。抽出物を水洗し、乾燥後、減圧濃縮する。残渣をエタノールで洗浄して、5-(4-アミノフェニル)-1-(4-フルオロフェニル)ピラゾール-3-カルボン酸エチルエステル (3.4 g) を結晶として得る。

特開平3-141261(58)

(1.6 g) のジクロロメタン (10 mL) 溶液に滴下する。混合物を 5 °C で 1 時間攪拌し、亜硫酸水素ナトリウム溶液および水で洗浄し、乾燥後、減圧濃縮する。残渣 (1.9 g) をエタノールから再結晶して、4-ブロモ-1-[4-(フルオロフェニル)-5-[4-(メチルチオ)フェニル]ピラゾール (1.3 g) を結晶として得る。

融点 : 85~87°C

IR (ヌクリー) : 1600, 1510 cm⁻¹

Mass (m/z) : 364, 362

実施例 53

1-[4-(メチルチオ)フェニル]-3,3-ビス(メチルチオ)-2-ブロベン-1-オン (2.7 g) と 4-フルオロフェニルヒドラン水和物 (1.8 g) の酢酸 (15 mL) 中混合物を 100°C で 7 時間攪拌する。溶媒を留去し、残渣をエタノールに溶解する。不溶物を滤去し、滤液を減圧濃縮する。残渣をシリカゲル (25 g) カラムクロマトグラフィーに付し、クロロホルムで溶出して、1-[4-(フルオロフェニル)-3-(メチルチ

オ)-5-[4-(メチルチオ)フェニル]ピラゾール (0.73 g) を油状物として得る。

IR (ヌクリー) : 1590, 1510 cm⁻¹

NMR (CDCl₃, δ) : 2.48 (3H, s), 2.69 (3H, s), 6.40 (1H, s), 6.9~7.4 (8H, m)

実施例 53 と同様にして下記の化合物 (実施例 54) を得る。

実施例 54

3-(メチルチオ)-5-[4-(メチルチオ)フェニル]-1-(4-ニトロフェニル)ピラゾール

融点 : 71~73°C

IR (ヌクリー) : 1595, 1515, 1500 cm⁻¹

Mass (m/z) : 357 (M⁺)

実施例 55

5-(4-アミノフェニル)-1-(4-フルオロフェニル)ピラゾール-3-カルボキサミド (0.27 g) と塩化メタンスルホニル (0.63 g) のピリジン (5 mL) 中混合物を 60°C で 5 時間攪拌する。溶媒を留去し、残渣を酢酸エチルと水の混合

ルムで溶出する。

最初の溶出液から 1-[2-(ジメチルアミノ)-4-フルオロフェニル]-5-[4-(メチルスルホニル)フェニル]ピラゾール-3-カルボニトリル (0.11 g) を得る。

融点 : 200~202°C

IR (ヌクリー) : 2250, 1620, 1500 cm⁻¹

NMR (DMSO-d₆, δ) : 2.11 (6H, s), 3.21 (3H, s), 6.7~7.9 (8H, m)

Mass (m/z) : 384 (M⁺)

次の溶出液から 1-[4-フルオロ-2-(メチルアミノ)フェニル]-5-[4-(メチルスルホニル)フェニル]ピラゾール-3-カルボニトリル (0.44 g) を得る。

融点 : 192~193°C

IR (ヌクリー) : 3450, 2250, 1620, 1530 cm⁻¹

NMR (DMSO-d₆, δ) : 2.65 (3H, d, J=3Hz), 3.23 (3H, s), 5.68 (1H, q, J=3Hz), 6.3~8.0 (8H, m)

Mass (m/z) : 370 (M⁺)

物に溶解する。有機層を分離し、水洗後、乾燥し、減圧濃縮する。残渣をエタノールから結晶化して、1-[4-(フルオロフェニル)-5-[4-(メチルスルホニル)アミノ]フェニル]ピラゾール-3-カルボニトリル (0.19 g) を得る。

融点 : 202~205°C

IR (ヌクリー) : 3160, 2250, 1615, 1510 cm⁻¹

NMR (DMSO-d₆, δ) : 3.05 (3H, s), 7.1~7.5 (8H, m), 10.06 (1H, s)

Mass (m/z) : 356 (M⁺), 277

実施例 56

1-[2-アミノ-4-フルオロフェニル]-5-[4-(メチルスルホニル)フェニル]ピラゾール-3-カルボニトリル (0.87 g)、塩化メチル (0.69 g) および炭酸カリウム (0.27 g) の N,N-ジメチルホルムアミド (5 mL) 中混合物を 45°C で 19 時間攪拌する。混合物を水に注ぎ、酢酸エチルで抽出する。抽出物を水洗し、乾燥後、減圧濃縮する。残渣 (1 g) をシリカゲル (15 g) カラムクロマトグラフィーに付し、クロロホルム

実施例57

1-(4-フルオロフェニル)-3-(メチルチオ)-5-[4-(メチルチオ)フェニル]ピラゾール(0.73g)、30%過酸化水素(1.5ml)および濃硫酸(2滴)の酢酸(10ml)中混合物を60°Cで4時間攪拌する。溶液を留去し、残渣を酢酸エチルに溶解する。溶液を炭酸水素ナトリウム水溶液および水で順次洗浄し、乾燥後、減圧する。残渣を酢酸エチルとエタノールの混合物から再結晶して、1-(4-フルオロフェニル)-3-(メチルスルホニル)-5-[4-(メチルスルホニル)フェニル]ピラゾール(0.54g)を得る。

融点：209-210°C

IR (KBr) : 1600, 1515 cm⁻¹NMR (DMSO-d₆, δ) : 3.26 (3H.s), 3.38 (3H.s), 7.3-8.0 (8H.m)Mass (m/z) : 394 (M⁺)

実施例57と同様にして下記の化合物(実施例58)を得る。

IR (薄膜) : 1600, 1510 cm⁻¹NMR (CDCl₃, δ) : 2.44 (3H.s), 4.64 (2H.s), 6.49 (1H.s), 6.8-7.3 (8H.m)Mass (m/z) : 332 (M⁺)

次の溶出液から化合物1-(4-フルオロフェニル)-5-[4-(メチルチオ)フェニル]-3-ピラゾリルメチル(0.6g)を油状物として得る。

IR (薄膜) : 1740, 1600, 1515 cm⁻¹NMR (CDCl₃, δ) : 2.11 (3H.s), 2.44 (3H.s), 5.14 (2H.s), 6.46 (1H.s), 6.8-7.3 (8H.m)実施例60

塩化アセチル(0.48g)の酢酸エチル(10ml)溶液を水冷した1-(4-フルオロフェニル)-5-[4-(メチルチオ)フェニル]ピラゾール-3-イルメチルアミン(1.6g)とトリエチルアミン(1g)の酢酸エチル(50ml)溶液に滴下する。混合物を5°Cで1時間攪拌し、希塩酸、炭酸水素ナトリウム溶液および水で順次洗浄し、乾

実施例58

3-(メチルスルホニル)-5-[4-(メチルスルホニル)フェニル]-1-(4-ニトロフェニル)ピラゾール

融点：187-188°C

IR (KBr) : 1600, 1530, 1500 cm⁻¹

Mass (m/z) : 421

実施例59

4-フルオロ-1-[4-(メチルチオ)フェニル]ブタン-1,3-ジオン(2g)と4-フルオロフェニルヒドラジン塩酸塩(1.6g)の酢酸(10ml)中混合物を5時間還流する。溶液を留去し、残渣を酢酸エチルに溶解する。得られた溶液を炭酸水素ナトリウム水溶液で洗浄し、乾燥後、減圧濃縮する。残渣(3g)をシリカゲルカラムクロマトグラフィーに付し、クロロホルムで溶出する。最初の溶出液から3-(クロロメチル)-1-(4-フルオロフェニル)-5-[4-(メチルチオ)フェニル]ピラゾール(1.3g)を油状物として得る。

焼後、減圧濃縮する。N-(1-(4-フルオロフェニル)-5-[4-(メチルチオ)フェニル]ピラゾール-3-イルメチル)アセトアミドを含む前記残渣(2.5g)とm-クロロ過安息香酸(2.8g)のジクロロメタン(50ml)中混合物を室温で一夜攪拌する。混合物を炭酸水素ナトリウム溶液で洗浄し、減圧濃縮する。N-(1-(4-フルオロフェニル)-5-[4-(メチルスルホニル)フェニル]ピラゾール-3-イルメチル)アセトアミドを含む残留粉末(2.1g)にエタノール(40ml)と濃塩酸(15ml)を加える。混合物を7時間還流し、濃縮乾固する。残渣を水に溶解し、溶液を水酸化ナトリウムでアルカリ性とし、酢酸エチルで抽出する。抽出物を水洗し、乾燥後、減圧濃縮する。得られた残渣(1.6g)をシリカゲル(100g)カラムクロマトグラフィーに付し、クロロホルムとメタノールの混合溶媒(10:1)で溶出して、1-(4-フルオロフェニル)-5-[4-(メチルスルホニル)フェニル]ピラゾール-3-イルメチルアミン

特開平3-141261(60)

(1.0g)を結晶として得る。

融点 : 150-152°C

IR (KBr) : 3380, 3300, 1600, 1510 cm⁻¹

NMR (CDCl₃, δ) : 1.85 (2H,s), 3.07 (3H,s),

3.98 (2H,s), 6.57 (1H,s), 7.0-7.5 (6H,

m), 7.87 (2H,d,J=8Hz)

Mass (m/z) : 345 (M⁺)

特許出願人 藤沢製品工業株式会社

代理人 弁理士 青木 高志